

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **ALUNBRIG^{MD}**

brigatinib

Comprimés à 30 mg, 90 mg et 180 mg, pour administration par voie orale

Inhibiteur de la protéine kinase (L01XE)

Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Date de l'autorisation initiale :
25 juillet 2018

Date de révision :
20 juillet 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 257113

ALUNBRIG^{MD} et le logo ALUNBRIG^{MD} sont des marques de commerce déposées d'ARIAD
Pharmaceuticals, Inc.

TAKEDA^{MC} et le logo TAKEDA^{MD} sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical
Company Limited, utilisées sous licence.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Interactions médicamenteuses	2022-06
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament	2022-06
14 ÉTUDES CLINIQUES, 14.2 Résultats de l'étude	2022-06

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ sur les « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	11
4.5 Dose omise	11
5 SURDOSAGE	11
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	12
7.1 Populations particulières.....	20
7.1.1 Femmes enceintes	20
7.1.2 Femmes qui allaitent	21
7.1.3 Enfants	21
7.1.4 Personnes âgées	21

7.1.5	Insuffisance hépatique.....	21
7.1.6	Insuffisance rénale	21
8	EFFETS INDÉSIRABLES	22
8.1	Aperçu des effets indésirables	22
8.2	Effets indésirables observés dans les études cliniques	24
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, de biochimiques et autres données quantitatives	32
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	34
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	34
9.3	Interactions médicament-comportement.....	34
9.4	Interactions médicament-médicament.....	34
9.5	Interactions médicament-aliment.....	39
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	39
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	39
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	39
10.1	Mode d'action	39
10.2	Pharmacodynamie.....	40
10.3	Pharmacocinétique.....	40
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	42
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	42
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	43
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	43
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	43
14.1	Conception et caractéristiques démographiques de l'étude.....	43
14.2	Résultats de l'étude	47
15	MICROBIOLOGIE.....	51
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	51
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	53

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ALUNBRIG (brigatinib) est indiqué :

- pour le traitement de première intention en monothérapie des patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (kinase du lymphome anaplasique)-positif localement avancé (incurable) ou métastatique;
- en monothérapie pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) ALK (kinase du lymphome anaplasique)-positif métastatique chez des patients adultes dont la maladie avait progressé lors d'un traitement par le crizotinib (inhibiteur de l'ALK) ou qui avaient présenté une intolérance au crizotinib.

(voir 14 ÉTUDES CLINIQUES)

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Aucune donnée relative à l'utilisation du médicament chez les enfants n'a été mise à la disposition de Santé Canada. Par conséquent, Santé Canada n'a pas approuvé l'indication du médicament dans le traitement des enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Sur les 359 patients traités par ALUNBRIG au cours des études pivots, 27 % étaient âgés de 65 ans et plus. L'âge avancé a été associé à un risque accru d'effets indésirables pulmonaires précoces. Les données sur l'innocuité et l'efficacité d'ALUNBRIG chez les patients de 65 ans ou plus sont limitées. Un ajustement posologique n'est pas requis chez les patients âgés. Il n'y a pas de données sur les patients de plus de 85 ans (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire).

2 CONTRE-INDICATIONS

ALUNBRIG (brigatinib) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

3 ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Effets indésirables pulmonaires (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire)
- Hypertension (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire)
- Élévation du taux d'enzymes pancréatiques (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique)
- Hyperglycémie (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme)

- Élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK) [voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculo-squelettique]

ALUNBRIG doit seulement être prescrit par un professionnel de la santé qualifié ayant de l'expérience dans l'emploi de traitements antinéoplasiques.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Pour la surveillance et l'évaluation des patients effectuées avant et pendant le traitement par ALUNBRIG, voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire.

Personnes âgées : Aucun ajustement posologique d'ALUNBRIG n'est requis chez les patients âgés (≥ 65 ans).

Inhibiteurs du CYP3A : Il faut éviter l'utilisation d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A en concomitance avec ALUNBRIG. Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A ne peut être évitée, la dose d'ALUNBRIG doit être réduite (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

Inducteurs du CYP3A : Il ne faut pas administrer d'inducteurs puissants du CYP3A en concomitance avec ALUNBRIG. Il faut éviter l'utilisation d'inducteurs modérés du CYP3A en concomitance avec ALUNBRIG. Si l'utilisation concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A ne peut être évitée, la dose d'ALUNBRIG devrait être augmentée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement de la dose d'ALUNBRIG n'est requis pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). La dose d'ALUNBRIG doit être réduite pour les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) [voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique].

Insuffisance rénale : Aucun ajustement de la dose d'ALUNBRIG n'est requis pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [Cl_{Cr}] ≥ 30 mL/min). La dose d'ALUNBRIG doit être réduite pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($Cl_{Cr} < 30$ mL/min) [voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique].

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Dose standard

Le schéma posologique recommandé pour ALUNBRIG (brigatinib) est le suivant :

- 90 mg par voie orale une fois par jour pendant les 7 premiers jours;
- Si la dose de 90 mg est tolérée pendant les 7 premiers jours, augmenter la dose à 180 mg par voie orale une fois par jour.

Durée du traitement

Le traitement par ALUNBRIG doit se poursuivre jusqu'à ce que la maladie progresse ou que la toxicité soit inacceptable.

Ajustements posologiques recommandés

La prise en charge d'effets indésirables peut nécessiter une interruption temporaire, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par ALUNBRIG en fonction de l'innocuité et de la tolérabilité individuelles.

Après une réduction de la dose en raison d'effets indésirables, il ne faut pas rétablir la dose l'ALUNBRIG. Le traitement par ALUNBRIG doit être arrêté définitivement si le patient ne tolère pas la dose de 60 mg une fois par jour.

Si ALUNBRIG est arrêté pendant 14 jours ou plus pour des raisons autres que des effets indésirables, il faut reprendre le traitement à 90 mg une fois par jour pendant 7 jours avant d'augmenter la posologie à celle tolérée précédemment.

Les niveaux de réduction de la dose d'ALUNBRIG en raison d'effets indésirables sont résumés au **Tableau 1**.

Tableau 1 Niveaux de réduction de la dose d'ALUNBRIG

Dose	Niveaux de réduction de la dose		
	Premier	Deuxième	Troisième
90 mg une fois par jour (7 premiers jours)	60 mg une fois par jour	Arrêter définitivement	S.O.*
180 mg une fois par jour	120 mg une fois par jour	90 mg une fois par jour	60 mg une fois par jour

* Sans objet

Les ajustements posologiques recommandés d'ALUNBRIG pour la prise en charge des effets indésirables sont résumés au **Tableau 2**.

Tableau 2 Ajustements posologiques d'ALUNBRIG en cas d'effets indésirables précis

Effet indésirable	Gravité*	Posologie d'ALUNBRIG
Maladie pulmonaire interstitielle (MPI) ou pneumonite	Grade 1	• Si la MPI ou la pneumonite survient au cours des 7 premiers jours du traitement, interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'au retour à l'état initial, puis reprendre à la même dose et ne pas augmenter à 180 mg si une MPI ou une pneumonite est soupçonnée. • Si la MPI ou la pneumonite survient après les 7 premiers jours du traitement, interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'au retour à l'état initial, puis reprendre à la même dose. • Si la MPI ou la pneumonite réapparaît, arrêter définitivement ALUNBRIG.
	Grade 2	• Si la MPI ou la pneumonite survient au cours des 7 premiers jours du traitement, interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'au retour à l'état initial. Reprendre à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1), et ne pas augmenter la dose si une MPI ou une pneumonite est soupçonnée. • Si la MPI ou la pneumonite survient après les 7 premiers jours du traitement, interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'au retour à l'état initial. Si une MPI ou une pneumonite est soupçonnée, reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1); sinon, reprendre à la même dose. • Si la MPI ou la pneumonite réapparaît, arrêter définitivement ALUNBRIG.
	Grade 3 ou 4	Arrêter définitivement ALUNBRIG.
Hypertension	Hypertension de grade 3 (TAS $\geq$ 160 mm Hg ou TAD $\geq$ 100 mm Hg, intervention médicale indiquée, prise de plus d'un médicament antihypertenseur, ou traitement plus intensif que le précédent)	• Interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'à ce que l'hypertension retourne à un grade $\leq$ 1 (TAS < 140 mm Hg et TAD < 90 mm Hg), ou jusqu'au retour à l'état initial, puis reprendre le traitement par ALUNBRIG à la même dose. • Récurrence : interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'au retour à un grade $\leq$ 1, et reprendre à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1) ou arrêter définitivement le traitement.
	Hypertension de grade 4 (conséquences mettant la vie en danger, intervention urgente indiquée)	• Interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'au retour à un grade $\leq$ 1, et reprendre à la dose immédiatement inférieure ou arrêter définitivement le traitement (Tableau 1).

Effet indésirable	Gravité*	Posologie d'ALUNBRIG
		Récurrence : arrêter définitivement ALUNBRIG en cas de récurrence d'une hypertension de grade 4.
Bradycardie (FC < 60 bpm)	Bradycardie symptomatique	- Interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'au retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque au repos de 60 bpm ou plus. - Si un médicament concomitant reconnu pour causer la bradycardie est identifié et arrêté ou si sa dose est ajustée, reprendre le traitement par ALUNBRIG à la même dose dès le retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque au repos de 60 bpm ou plus. - Si l'on n'identifie aucun médicament concomitant reconnu pour causer la bradycardie, ou s'il n'y a pas d'arrêt ou d'ajustement posologique des médicaments concomitants contributifs, reprendre le traitement par ALUNBRIG à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1) dès le retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque au repos de 60 bpm ou plus.
	Bradycardie ayant des conséquences potentiellement mortelles, intervention urgente indiquée	- Arrêter définitivement ALUNBRIG si aucun médicament concomitant contributif n'est identifié. - Si un médicament concomitant contributif est identifié et arrêté, ou si sa dose est ajustée, reprendre le traitement par ALUNBRIG à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1) dès le retour à une bradycardie asymptomatique ou à une fréquence cardiaque au repos de 60 bpm ou plus, avec une surveillance fréquente selon l'état clinique. - Récurrence : arrêter définitivement ALUNBRIG.
Trouble visuel	Grade 2 ou 3	Interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'au retour à un trouble de grade 1 ou à l'état initial, puis reprendre à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1).
	Grade 4	Arrêter définitivement ALUNBRIG.
Élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK)	Élévation de grade 3 ou 4 du taux de CPK ($> 5,0 \times \text{LSN}$) accompagnée d'une douleur ou d'une faiblesse musculaires de grade ≥ 2	- Interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'au retour à une élévation de grade ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{LSN}$) du taux de CPK ou à l'état initial, puis reprendre le traitement par ALUNBRIG à la même dose. - Récurrence : interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'au retour à une élévation de grade ≤ 1 ($\leq 2,5 \times \text{LSN}$) du taux de CPK ou à l'état initial, puis

Effet indésirable	Gravité*	Posologie d'ALUNBRIG
		reprendre le traitement par ALUNBRIG à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1).
Élévation du taux de lipase/amylase	Élévation de grade 3 du taux de lipase ou d'amylase ($> 2,0 \times \text{LSN}$)	• Interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'au retour à une élévation de grade ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$) ou à l'état initial, puis reprendre le traitement par ALUNBRIG à la même dose. • Récurrence : interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'au retour à une élévation de grade 1 ou moins ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$) ou à l'état initial, puis reprendre le traitement par ALUNBRIG à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1).
	Élévation de grade 4 du taux de lipase ou d'amylase ($> 5,0 \times \text{LSN}$)	• Interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'au retour à une élévation de grade ≤ 1 ($\leq 1,5 \times \text{LSN}$) ou à l'état initial, puis reprendre le traitement par ALUNBRIG à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1).
Hyperglycémie	Grade 3 ($> 250 \text{ mg/dL}$ ou $13,9 \text{ mmol/L}$) ou plus	• Si une prise en charge médicale optimale ne permet pas un contrôle adéquat de l'hyperglycémie, interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'à ce qu'un tel contrôle adéquat soit obtenu. Reprendre alors le traitement par ALUNBRIG à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1) ou l'arrêter définitivement.
Élévation du taux d'enzymes hépatiques	Élévation de grade ≥ 3 ($> 5,0 \times \text{LSN}$) du taux d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST) et taux de bilirubine $\leq 2 \times \text{LSN}$	Interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'au retour à l'état initial ou à un taux égal ou inférieur à $3 \times \text{LSN}$, puis reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure (selon le Tableau 1).
	Élévation de grade ≥ 2 ($> 3 \times \text{LSN}$) du taux d'ALT ou d'AST avec augmentation du taux de bilirubine totale $> 2 \times \text{LSN}$ sans cholestase ni hémolyse	Arrêter définitivement le traitement par ALUNBRIG.
Autres effets indésirables	Grade 3	• Interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'au retour à l'état initial, puis reprendre à la même dose. • Récurrence : interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'au retour à l'état initial, puis reprendre à la dose

Effet indésirable	Gravité*	Posologie d'ALUNBRIG
		immédiatement inférieure ou arrêter définitivement ALUNBRIG (Tableau 1).
	Grade 4	• Interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'au retour à l'état initial, puis reprendre à la dose immédiatement inférieure (Tableau 1). • Récurrence : interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'au retour à l'état initial, puis reprendre à la dose immédiatement inférieure ou arrêter définitivement ALUNBRIG (Tableau 1).

bpm = battements par minute; TAD = tension artérielle diastolique; FC = fréquence cardiaque; TAS = tension artérielle systolique; LSN = limite supérieure de la normale

* Gravité évaluée selon les critères du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*. Version 4.0 (NCI CTCAE v4).

Inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A : Il faut éviter l'utilisation d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A en concomitance avec ALUNBRIG. Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A ne peut être évitée, la dose d'ALUNBRIG doit être réduite d'environ 50 % (c'est-à-dire qu'elle doit passer de 180 mg à 90 mg ou de 90 mg à 60 mg). Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A ne peut être évitée, la dose d'ALUNBRIG doit être réduite; elle doit passer de 180 mg à 120 mg, de 120 mg à 90 mg ou de 90 mg à 60 mg. Après l'arrêt d'un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A, le traitement par ALUNBRIG doit être repris à la dose qui était tolérée avant l'instauration de l'inhibiteur du CYP3A (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament).

Inducteurs puissants ou modérés du CYP3A : Il ne faut pas administrer d'inducteurs puissants du CYP3A en concomitance avec ALUNBRIG. Il faut aussi éviter l'utilisation d'inducteurs modérés du CYP3A en concomitance avec ALUNBRIG. Si l'utilisation concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A ne peut être évitée, la dose d'ALUNBRIG devrait être augmentée par paliers de 30 mg après 7 jours de traitement à la dose actuelle d'ALUNBRIG, selon la tolérance, jusqu'à un maximum de deux fois la dose d'ALUNBRIG qui était tolérée avant l'instauration de l'inducteur modéré du CYP3A. Après l'arrêt d'un inducteur modéré du CYP3A, le traitement par ALUNBRIG doit être repris à la dose qui était tolérée avant l'instauration de l'inducteur modéré du CYP3A (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament).

Populations particulières

Enfants : Aucune donnée relative à l'utilisation du médicament chez les enfants n'a été mise à la disposition de Santé Canada. Par conséquent, Santé Canada n'a pas approuvé l'indication du médicament dans le traitement des enfants.

Personnes âgées : Selon les résultats des analyses pharmacocinétiques de population, aucun ajustement posologique d'ALUNBRIG n'est recommandé chez les patients âgés. Les données sur

l'innocuité et l'efficacité d'ALUNBRIG chez les patients de 65 ans ou plus sont limitées. Il n'y a pas de données sur les patients de plus de 85 ans (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers).

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique d'ALUNBRIG n'est requis pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). La dose d'ALUNBRIG doit être réduite; elle doit passer de 180 mg à 120 mg, de 120 mg à 90 mg ou de 90 mg à 60 mg pour les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) [voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières].

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique d'ALUNBRIG n'est requis pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [Cl_{Cr}] ≥ 30 mL/min). La dose d'ALUNBRIG doit être réduite d'environ 50 % (p. ex., elle doit passer de 180 mg à 90 mg ou de 90 mg à 60 mg) pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($Cl_{Cr} < 30$ mL/min) [voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières].

4.4 Administration

ALUNBRIG peut être pris avec ou sans aliments. Le comprimé doit être avalé entier avec de l'eau. Le comprimé ne doit pas être mâché ni écrasé.

4.5 Dose omise

Si une dose d'ALUNBRIG est oubliée ou en cas de vomissements après la prise d'une dose, il ne faut pas administrer une dose additionnelle et la dose suivante d'ALUNBRIG doit être prise à l'heure prévue.

5 SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage d'ALUNBRIG (brigatinib). S'il y a surdosage, il faut surveiller le patient pour déceler l'apparition d'effets indésirables et fournir les soins de soutien appropriés (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	---	----------------------------

Orale	Comprimés à 30 mg, 90 mg et 180 mg	Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique (type A), lactose monohydraté, silice colloïdale hydrophobe, stéarate de magnésium. L'enrobage du comprimé est composé des ingrédients suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol et talc.
-------	------------------------------------	---

Emballage : ALUNBRIG (brigatinib) est présenté sous les formes suivantes :

- Trousse de démarrage d'un mois – Plaquette alvéolée en Aclar/aluminium, contenant 7 comprimés pelliculés à 90 mg (1 plaquette de 7 comprimés) dans une boîte en carton, et 21 comprimés pelliculés à 180 mg (3 plaquettes de 7 comprimés) dans une boîte en carton. Les deux boîtes sont fournies ensemble dans un même emballage en carton.
- 30 mg – Plaquette alvéolée en Aclar/aluminium, contenant 28 comprimés pelliculés (2 plaquettes de 14 comprimés).
- 90 mg – Plaquette alvéolée en Aclar/aluminium, contenant 28 comprimés pelliculés (4 plaquettes de 7 comprimés).
- 180 mg – Plaquette alvéolée en Aclar/aluminium, contenant 28 comprimés pelliculés (4 plaquettes de 7 comprimés).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'ENCADRÉ SUR LES « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3.

Généralités

Les patients sous ALUNBRIG (brigatinib) doivent avoir un statut ALK-positif établi selon une épreuve de dépistage validée de l'ALK. Le CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique doit être évalué par des laboratoires qui ont démontré leurs compétences dans les technologies précises utilisées.

Interactions médicamenteuses

Il faut éviter l'utilisation d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A en concomitance avec ALUNBRIG. Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A ne peut être évitée, la dose d'ALUNBRIG doit être réduite d'environ 50 % (p. ex., elle doit passer de 180 mg à 90 mg ou de 90 mg à 60 mg). Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A ne peut être évitée, la dose d'ALUNBRIG doit être réduite; elle doit passer de 180 mg à 120 mg, de 120 mg à 90 mg ou de 90 mg à 60 mg. Après l'arrêt d'un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A, le traitement par ALUNBRIG doit être repris à la dose qui était tolérée avant l'instauration de l'inhibiteur du CYP3A (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il faut éviter l'utilisation d'inducteurs modérés et puissants du CYP3A en concomitance avec ALUNBRIG. Si l'utilisation concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A ne peut être évitée, la dose d'ALUNBRIG devrait être augmentée par paliers de 30 mg après 7 jours de traitement à la

dose actuelle d'ALUNBRIG, selon la tolérance, jusqu'à un maximum de deux fois la dose d'ALUNBRIG qui était tolérée avant l'instauration de l'inducteur modéré du CYP3A. Après l'arrêt d'un inducteur modéré du CYP3A, le traitement par ALUNBRIG doit être repris à la dose qui était tolérée avant l'instauration de l'inducteur modéré du CYP3A (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Le brigatinib réduit les concentrations plasmatiques des médicaments administrés en concomitance qui sont principalement métabolisés par le CYP3A. De plus, le brigatinib peut induire l'activité d'autres enzymes et transporteurs (p. ex., le CYP2C, la P-gp) au moyen des mêmes mécanismes d'induction du CYP3A (p. ex., activation du récepteur PXR [pregnane X receptor]) [voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES].

ALUNBRIG contient du lactose. Son utilisation n'est donc pas recommandée chez les patients intolérants au lactose.

Cancérogenèse et mutagenèse

Aucune étude de cancérogénicité n'a été menée avec ALUNBRIG. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que le brigatinib est aneugène (voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Cardiovasculaire

Bradycardie

La bradycardie, la bradycardie sinusale et la prolongation de l'intervalle PR se sont manifestées chez des patients sous ALUNBRIG dans le cadre d'essais cliniques. La prudence est de rigueur lorsqu'ALUNBRIG est administré en association avec d'autres agents reconnus pour causer la bradycardie. La fréquence cardiaque et la tension artérielle doivent être surveillées régulièrement (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire; 8 EFFETS INDÉSIRABLES; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.2 Pharmacodynamie, Électrophysiologie cardiaque).

Dans l'étude ALTA 1L (phase III), la bradycardie a été signalée chez 12 % des patients sous ALUNBRIG. Des fréquences cardiaques inférieures à 50 battements par minute (bpm) ont été signalées chez 8,1 % des patients traités par ALUNBRIG à la dose recommandée.

Dans l'étude ALTA (phase II), la bradycardie a été signalée chez 4,5 % des patients sous ALUNBRIG à 180 mg. Des fréquences cardiaques inférieures à 50 battements par minute (bpm) ont été signalées chez 8,2 % des patients recevant le schéma de 180 mg et 5,5 % des patients recevant le schéma de 90 mg.

Dans le cadre d'une autre étude de détermination de la dose, une fréquence cardiaque réduite a été associée à des concentrations plasmatiques accrues d'ALUNBRIG ($C_{\max}$) [voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 8 EFFETS INDÉSIRABLES].

Si une bradycardie symptomatique survient, on doit interrompre la prise d'ALUNBRIG et évaluer les médicaments concomitants reconnus pour causer la bradycardie. Une fois la

bradycardie disparue, la dose doit être modifiée en conséquence. S'il y a présence de bradycardie potentiellement mortelle, si aucun médicament concomitant contributif n'est identifié ou en cas de récurrence, le traitement par ALUNBRIG doit être interrompu (voir le **Tableau 2**) [voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

La prudence est de rigueur chez les patients présentant une faible fréquence cardiaque initiale (< 60 battements par minute), des antécédents de syncope ou d'arythmie, une maladie du sinus, un bloc sino-auriculaire, un bloc auriculoventriculaire (AV), une cardiopathie ischémique ou une insuffisance cardiaque congestive. Dans la mesure du possible, il faut éviter l'utilisation concomitante de médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque et/ou prolongent l'intervalle PR durant le traitement par ALUNBRIG. Il faut aviser les patients de communiquer avec leur professionnel de la santé pour lui signaler ces symptômes et l'informer sur l'utilisation de tout médicament pour le cœur ou la tension artérielle (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hypertension

Dans l'étude ALTA 1L, l'hypertension a été signalée chez 32 % des patients sous ALUNBRIG; l'hypertension de grade 3 s'est manifestée chez 13 % des patients (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Dans l'étude ALTA, l'hypertension, l'hypertension de grade 3 et une rétinopathie hypertensive se sont manifestées chez 27 % des patients recevant ALUNBRIG selon le schéma de 180 mg et 17 % des patients recevant le schéma de 90 mg (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité provenant d'études cliniques [études ALTA 1L et ALTA]).

La tension artérielle doit être surveillée régulièrement lors du traitement par ALUNBRIG. L'hypertension doit être traitée selon les lignes directrices standard sur le contrôle de la tension artérielle. S'il est impossible d'éviter l'emploi concomitant d'un produit médicamenteux reconnu pour causer la bradycardie, il faut donc surveiller la fréquence cardiaque plus souvent chez les patients. En cas d'hypertension grave (grade ≥ 3), la prise d'ALUNBRIG doit être interrompue jusqu'au retour de l'hypertension à un grade 1 ou jusqu'au retour à l'état initial. La dose doit être modifiée en conséquence (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Dans le cadre d'essais cliniques, des troubles visuels, des étourdissements et de la fatigue ont été observés chez des patients recevant ALUNBRIG. Il faut aviser les patients de ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines s'ils présentent l'un de ces symptômes.

Endocrinien/métabolisme

Hyperglycémie

Des élévations de la glycémie sérique ont été observées chez des patients sous ALUNBRIG. Dans le cadre de l'étude ALTA 1L, de nouveaux cas d'hyperglycémie ou une aggravation de l'hyperglycémie ont été observés chez 55 % des patients qui avaient reçu ALUNBRIG. Une

hyperglycémie de grade 3, établie à partir d'analyses de laboratoire de la glycémie sérique à jeun, est survenue chez 7,4 % des patients.

Dans l'étude ALTA, de nouveaux cas d'hyperglycémie ou une aggravation de l'hyperglycémie ont été observés chez 67 % des patients recevant le schéma de 180 mg et 46 % des patients recevant le schéma de 90 mg. Une hyperglycémie de grade 3, établie à partir d'analyses de laboratoire de la glycémie sérique à jeun, est survenue chez 5,5 % des patients recevant le schéma de 180 mg et 4,6 % des patients recevant le schéma de 90 mg. Trois (15 %) des 20 patients présentant un diabète ou une intolérance au glucose au début de l'étude ont dû commencer à prendre de l'insuline pendant qu'ils recevaient ALUNBRIG.

Il faut évaluer la glycémie à jeun avant l'instauration du traitement par ALUNBRIG, et la surveiller périodiquement par la suite (surtout chez les patients atteints de diabète). Un traitement antihyperglycémiant doit être instauré ou optimisé au besoin. Si une prise en charge médicale optimale ne permet pas un contrôle adéquat de l'hyperglycémie, interrompre la prise d'ALUNBRIG jusqu'à ce qu'un tel contrôle adéquat soit obtenu, puis envisager de réduire la dose d'ALUNBRIG (comme il est décrit au **Tableau 1**) ou arrêter définitivement ALUNBRIG (voir le **Tableau 2**) [voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité provenant d'études cliniques (études ALTA 1L et ALTA); 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

Hépatique/biliaire/pancréatique

Élévations du taux d'enzymes pancréatiques

Des élévations du taux d'amylase et de lipase ont été observées chez les patients sous ALUNBRIG. Dans le cadre de l'étude ALTA 1L, une élévation des taux d'amylase et de lipase a été signalée chez 51 % et 57 % des patients traités par ALUNBRIG. La fréquence des cas d'augmentation des taux d'amylase et de lipase de grades 3 et 4 était de 6,6 % et de 17 %, respectivement.

Dans l'étude ALTA, chez les patients traités par ALUNBRIG, une élévation du taux d'amylase a été signalée chez 41 % de ceux recevant le schéma de 180 mg et 31 % de ceux recevant le schéma de 90 mg. Une élévation du taux de lipase s'est produite chez 46 % des patients recevant le schéma de 180 mg et 30 % des patients recevant le schéma de 90 mg. La fréquence des cas d'élévation de grades 3 et 4 des taux d'amylase et de lipase était de 7,3 % et de 10 %, respectivement, avec le schéma de 180 mg. La fréquence des cas d'élévation de grades 3 et 4 des taux d'amylase et de lipase était de 3,7 % et de 7,3 %, respectivement, avec le schéma de 90 mg.

Le taux de lipase et d'amylase doit être surveillé régulièrement lors du traitement par ALUNBRIG. D'après la gravité des anomalies de laboratoire, la prise d'ALUNBRIG doit être interrompue, et la dose modifiée en conséquence (voir le **Tableau 2**) [voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité provenant d'études cliniques (études ALTA 1L et ALTA)].

Élévations du taux d'enzymes hépatiques

Une élévation des taux d'ALT et d'AST s'est produite chez des patients traités par ALUNBRIG. Dans le cadre de l'étude ALTA 1L, une élévation des taux d'ALT et d'AST a été signalée chez 52 % et 71 % des patients traités par ALUNBRIG. La fréquence des cas d'élévation des taux d'ALT et d'AST de grades 3 et 4 était de 5,1 % et de 4,4 %, respectivement.

Dans l'étude ALTA, chez les patients traités par ALUNBRIG, une élévation du taux d'ALT a été signalée chez 45 % de ceux recevant le schéma de 180 mg et 43 % de ceux recevant le schéma de 90 mg. Chez les patients traités par ALUNBRIG, une élévation du taux d'AST a été signalée chez 65 % de ceux recevant le schéma de 180 mg et 50 % de ceux recevant le schéma de 90 mg. La fréquence des cas d'élévation des taux d'ALT et d'AST de grades 3 et 4 était de 4,5 % et de 2,7 %, respectivement, chez les patients recevant le schéma de 180 mg. La fréquence des cas d'élévation de grades 3 et 4 des taux d'ALT et d'AST était de 0,9 % et de 1,8 %, respectivement, avec le schéma de 90 mg.

La fonction hépatique, y compris les taux d'AST, d'ALT et de bilirubine totale, doit être évaluée avant l'instauration du traitement par ALUNBRIG, puis toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois du traitement. Par la suite, une surveillance doit être exercée périodiquement. D'après la gravité des anomalies de laboratoire, la prise du médicament doit être interrompue, et la dose modifiée en conséquence (voir le **Tableau 2**) [voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité provenant d'études cliniques (études ALTA 1L et ALTA)].

Musculo-squelettique

Élévations du taux de créatine phosphokinase (CPK)

Des élévations du taux de CPK ont été observées chez des patients sous ALUNBRIG.

Dans l'étude ALTA 1L, une élévation du taux de CPK s'est produite chez 75 % des patients traités par ALUNBRIG, à la dose recommandée. La fréquence des cas d'élévation du taux de CPK de grade 3 ou 4 était de 22 %.

Dans l'étude ALTA, chez les patients traités par ALUNBRIG, une élévation du taux de CPK a été signalée chez 50 % de ceux recevant le schéma de 180 mg et 36 % de ceux recevant le schéma de 90 mg. La fréquence des cas d'élévation du taux de CPK de grades 3 et 4 était de 14 % chez les patients recevant le schéma de 180 mg et de 6,4 % chez ceux recevant le schéma de 90 mg.

Il faut conseiller aux patients de signaler toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée. Le taux de CPK doit être surveillé régulièrement pendant le traitement par ALUNBRIG. La prise d'ALUNBRIG doit être interrompue en cas d'élévation de grade 3 ou 4 du taux de CPK s'accompagnant d'une douleur ou d'une faiblesse musculaire de grade 2 ou plus. Lorsque le taux de CPK s'abaisse et qu'il passe au grade 1 ou qu'il revient aux valeurs initiales, il faut reprendre l'administration d'ALUNBRIG à la même dose ou à une dose réduite (comme décrit au **Tableau 1**) [voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les

études cliniques, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité provenant d'études cliniques (études ALTA 1L et ALTA); POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

Ophtalmologique

Trouble visuel

Des effets indésirables sont survenus sous forme de troubles visuels chez des patients traités par ALUNBRIG. Il faut conseiller aux patients de signaler tout symptôme visuel.

Dans l'étude ALTA 1L, des effets indésirables de grade 1 ou 2 se traduisant par des troubles visuels, y compris la vision trouble, la photophobie, la photopsie et la baisse d'acuité visuelle, ont été signalés chez 7,4 % des patients recevant ALUNBRIG.

Dans l'étude ALTA, chez les patients traités par ALUNBRIG, des effets indésirables se traduisant par des troubles visuels, y compris la vision trouble, la diplopie et la baisse d'acuité visuelle, ont été signalés chez 16 % de ceux recevant le schéma de 180 mg et 8,3 % de ceux recevant le schéma de 90 mg. Un œdème maculaire et des cataractes de grade 3 se sont manifestés chez 2 patients recevant le schéma de 180 mg.

Il faut interrompre l'administration d'ALUNBRIG et procéder à une évaluation ophtalmologique chez les patients présentant de nouveaux symptômes de nature visuelle de grade 2 ou plus ou une aggravation de ces symptômes. Lorsque les troubles visuels passent du grade 2 ou 3 au grade 1 ou qu'ils reviennent aux valeurs initiales, il faut reprendre l'administration d'ALUNBRIG à une dose réduite (voir le **Tableau 2**). Il faut cesser définitivement le traitement par ALUNBRIG en cas de troubles visuels de grade 4 [voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité provenant d'études cliniques (études ALTA 1L et ALTA); 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

Peau

Photosensibilité

Une photosensibilité à la lumière du soleil a été signalée en lien avec le traitement par ALUNBRIG (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES). Il faut aviser les patients d'éviter toute exposition prolongée au soleil pendant le traitement par ALUNBRIG et pendant au moins 5 jours après l'arrêt du traitement. Il faut aussi conseiller aux patients d'utiliser un écran solaire à large spectre contre les rayons UVA/UVB (ultraviolet A et ultraviolet B) et un baume à lèvres (FPS d'au moins 30) pour se protéger d'éventuels coups de soleil. En cas de réactions de photosensibilité graves ($\geq$ grade 3), il faut interrompre ALUNBRIG jusqu'à un retour aux valeurs initiales. La dose doit être modifiée en conséquence (voir le **Tableau 2**) [voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

Dans l'étude ALTA 1L, une photosensibilité a été signalée chez 3,7 % des patients traités par ALUNBRIG avec le schéma de 180 mg. Une photosensibilité de grade 3 ou 4 s'est manifestée chez 0,7 % des patients.

Dans l'étude ALTA, chez les patients traités par ALUNBRIG, une photosensibilité a été signalée chez 1,8 % de ceux recevant le schéma de 180 mg et 1,8 % de ceux recevant le schéma de

90 mg. Une photosensibilité de grade 3 ou 4 s'est manifestée chez 1 patient (0,9 %) recevant le schéma de 180 mg.

Respiratoire

Effets indésirables pulmonaires

Des effets indésirables pulmonaires graves, mettant la vie en danger, voire mortels (y compris ceux ayant des caractéristiques évocatrices d'une maladie pulmonaire interstitielle [MPI] ou d'une pneumonite) ont été signalés chez les patients sous ALUNBRIG (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Dans l'étude ALTA 1L (phase III), 5,1 % des patients ont présenté une MPI ou une pneumonite, 2,9 % des patients ont présenté, au début du traitement (en l'espace de 8 jours), une MPI ou une pneumonite, tous grades confondus; 2,2 % des patients ont présenté une MPI ou une pneumonite de grade 3 ou 4. En outre, 3,7 % des patients ont présenté une pneumonite plus tard au cours du traitement.

Au début du traitement, 6,4 % des patients ont présenté des effets indésirables pulmonaires de grades quelconques dans l'étude ALTA (phase II), notamment MPI/pneumonite, pneumonie et dyspnée (en l'espace de 9 jours, temps médian écoulé avant l'apparition : 2 jours); 2,7 % des patients ont présenté des effets indésirables pulmonaires de grade 3 ou 4 et un patient (0,5 %) a présenté une pneumonie mortelle. En outre, 2,3 % des patients ont présenté une pneumonite après la deuxième semaine de traitement. Deux patients ont présenté une pneumonite de grade 3 (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dans les études ALTA 1L et ALTA, la plupart des effets indésirables pulmonaires (y compris dyspnée, hypoxie, toux, pneumonie et/ou pneumonite – souvent observés avec des opacités linéaires ou des hyperdensités en verre dépoli à l'imagerie thoracique) ont été observés au cours des sept premiers jours suivant l'instauration du traitement (ou la reprise du traitement, après une interruption). Ces effets survenaient généralement dans les 24 à 48 heures. L'étiologie des effets indésirables pulmonaires n'est pas connue.

Les effets indésirables pulmonaires de grade 1 ou 2 ont disparu après l'interruption du traitement ou un ajustement posologique. Un âge plus avancé et un intervalle plus court (moins de 7 jours) entre la dernière dose de crizotinib et la première dose d'ALUNBRIG étaient indépendamment associés à un taux accru de ces effets indésirables pulmonaires précoces. Il faut tenir compte de ces facteurs lorsqu'on instaure le traitement par ALUNBRIG (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières). Les patients présentant des antécédents de MPI ou de pneumonite d'origine médicamenteuse ont été exclus de l'étude ALTA.

Il faut surveiller les patients pour déceler toute apparition ou aggravation de symptômes respiratoires (p. ex., dyspnée, toux), en particulier pendant la première semaine de traitement. Des signes de pneumonite chez un patient qui présente une aggravation des symptômes respiratoires doivent être rapidement analysés. Si une pneumonite est soupçonnée, on doit

interrompre la prise d'ALUNBRIG et évaluer le patient pour déceler d'autres causes des symptômes (p. ex., une embolie pulmonaire, une progression de tumeur, ou une pneumonie infectieuse) et modifier la dose en conséquence (voir le **Tableau 2**) [voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer sous ALUNBRIG doivent être avisées de ne pas devenir enceintes. Les hommes traités par ALUNBRIG doivent être avisés de ne pas engendrer d'enfant durant le traitement.

Il faut aviser les femmes aptes à procréer qu'elles doivent utiliser une méthode contraceptive non hormonale efficace lors du traitement par ALUNBRIG et pendant au moins 4 mois après la dernière dose administrée. Il faut aussi aviser les hommes ayant une femme partenaire apte à procréer qu'ils doivent utiliser une méthode contraceptive efficace lors du traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière dose administrée d'ALUNBRIG (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

- **Fertilité**

Il n'existe pas de données humaines concernant les effets d'ALUNBRIG sur la fertilité. Le brigatinib peut nuire à la fertilité des sujets masculins. Une toxicité testiculaire a été observée lors des études à doses répétées chez l'animal. Chez le rat, les résultats comprenaient une diminution du poids des testicules, des vésicules séminales et de la prostate, ainsi qu'une dégénérescence des tubes séminifères; ces effets n'étaient pas réversibles pendant la période de récupération. Chez le singe, les résultats comprenaient une taille réduite des testicules, accompagnée de signes d'hypospermatogenèse observés au microscope; ces effets étaient réversibles pendant la période de récupération. Dans l'ensemble, ces effets sur les organes reproducteurs mâles chez le rat et le singe ont été notés à des expositions au moins 0,2 fois plus élevées que l'ASC observée chez les patients à la dose de 180 mg une fois par jour. Aucun effet indésirable apparent sur les organes reproducteurs féminins n'a été observé lors des études de toxicologie générale chez le rat et le singe ayant reçu du brigatinib.

Surveillance et tests de laboratoire

Dépistage de l'ALK

Les patients sous ALUNBRIG doivent avoir un statut ALK-positif établi selon une épreuve de dépistage validée de l'ALK. Le CPNPC ALK-positif localement avancé (incurable) ou métastatique doit être évalué par des laboratoires qui ont démontré leurs compétences dans les technologies précises utilisées.

Surveillance de l'innocuité cardiaque

La fréquence cardiaque et la tension artérielle doivent être surveillées régulièrement lors du traitement par ALUNBRIG. Surveiller la tension artérielle après 2 semaines, puis au moins une fois par mois lors du traitement par ALUNBRIG. S'il est impossible d'éviter l'emploi concomitant

de médicaments reconnus pour causer la bradycardie, il faut donc surveiller la fréquence cardiaque plus souvent chez les patients (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Surveillance de la créatine phosphokinase

Il faut conseiller aux patients de signaler toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexpliquée. Le taux de CPK doit être surveillé régulièrement lors du traitement par ALUNBRIG. D'après la gravité des élévations du taux de CPK, la prise d'ALUNBRIG doit être interrompue, et la dose modifiée en conséquence (voir le **Tableau 2**) [voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Musculo-squelettique; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité provenant d'études cliniques (études ALTA 1L et ALTA)].

Surveillance des enzymes pancréatiques

Le taux de lipase et d'amylase doit être surveillé régulièrement lors du traitement par ALUNBRIG (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité provenant d'études cliniques [études ALTA 1L et ALTA]).

Surveillance du taux d'enzymes hépatiques

La fonction hépatique, y compris les taux d'AST, d'ALT et de bilirubine totale, doit être évaluée avant l'instauration du traitement par ALUNBRIG, puis toutes les 2 semaines pendant les 3 premiers mois du traitement. Par la suite, une surveillance doit être exercée périodiquement (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique; 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques, Renseignements supplémentaires sur l'innocuité provenant d'études cliniques [études ALTA 1L et ALTA]).

Surveillance de la glycémie

Il faut évaluer la glycémie à jeun avant l'instauration du traitement par ALUNBRIG, et la surveiller périodiquement par la suite. Un traitement antihyperglycémiant doit être instauré ou optimisé au besoin (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

ALUNBRIG peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. On ne dispose pas de données cliniques sur l'utilisation d'ALUNBRIG chez les femmes enceintes. ALUNBRIG ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que l'état clinique de la mère nécessite un

traitement. Si ALUNBRIG est utilisé durant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement, elle doit être informée du risque pour le fœtus (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes).

Lors d'une étude sur le développement embryo-fœtal (où des doses quotidiennes de brigatinib ont été administrées à des rates gravides durant l'organogenèse), des anomalies squelettiques dose-dépendantes ont été observées à des doses aussi faibles qu'environ 0,7 fois l'exposition humaine d'après l'ASC à la dose de 180 mg une fois par jour. Les résultats comprenaient une embryo-létalité, une diminution de la croissance fœtale et des variations squelettiques.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si le brigatinib est excrété dans le lait maternel humain. Les données dont on dispose ne permettent pas d'exclure le risque d'excrétion du brigatinib dans le lait maternel humain. En raison du risque d'effets indésirables chez les nourrissons, il faut aviser les femmes de ne pas allaiter durant le traitement par ALUNBRIG.

7.1.3 Enfants

Aucune donnée relative à l'utilisation du médicament chez les enfants n'a été mise à la disposition de Santé Canada. Par conséquent, Santé Canada n'a pas approuvé l'indication du médicament dans le traitement des enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Selon les résultats des analyses pharmacocinétiques de population, aucune différence significative n'a été observée sur le plan de la pharmacocinétique du brigatinib entre les patients de moins de 65 ans et les patients âgés. Sur les 359 patients traités par ALUNBRIG au cours des études pivots, 27 % étaient âgés de 65 ans et plus. Les données sur l'innocuité et l'efficacité d'ALUNBRIG chez les patients de 65 ans et plus sont limitées. Il n'y a pas de données sur les patients de plus de 85 ans. La prudence est de mise lors de l'administration d'ALUNBRIG chez des patients âgés, surtout ceux de plus de 85 ans (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire).

7.1.5 Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose d'ALUNBRIG n'est requis pour les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh). La dose d'ALUNBRIG doit être réduite; elle doit passer de 180 mg à 120 mg, de 120 mg à 90 mg ou de 90 mg à 60 mg pour les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) [voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

7.1.6 Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose d'ALUNBRIG n'est requis pour les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine [Cl_{Cr}] ≥ 30 mL/min). La dose d'ALUNBRIG doit être réduite d'environ 50 % (p. ex., elle doit passer de 180 mg à 90 mg ou de 90 mg à 60 mg) pour les patients atteints d'insuffisance rénale grave ($Cl_{Cr} < 30$ mL/min) [voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION].

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé et n'ayant jamais été traités par un ITK (étude ALTA 1L)

Lors d'un essai multicentrique, ouvert et à répartition aléatoire (ALTA 1L, phase III), 275 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé qui n'avaient pas reçu antérieurement un traitement ciblant l'ALK ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 1:1 pour recevoir ALUNBRIG à 180 mg une fois par jour, avec une période préparatoire de 7 jours à 90 mg une fois par jour ($n = 136$), ou le crizotinib à 250 mg par voie orale deux fois par jour ($n = 137$).

La durée médiane de traitement par ALUNBRIG était de 24,3 mois à raison de 90 mg par voie orale une fois par jour pendant les 7 premiers jours, puis de 180 mg par voie orale une fois par jour. Au total, 106 patients (78 %) ont été exposés à ALUNBRIG pendant 6 mois ou plus, ce qui comprend 92 patients (68 %) exposés au médicament pendant un an ou plus. La médiane de l'intensité de la dose relative était de 97 % pour ALUNBRIG.

Les effets indésirables les plus fréquents, signalés chez au moins 10 % des patients sous ALUNBRIG étaient les suivants : diarrhée, éruption cutanée, toux, hypertension, fatigue, nausées, myalgie, dyspnée, douleurs abdominales, céphalée, vomissements, dorsalgie, prurit, constipation, œdème, étourdissements, arthralgie, stomatite, augmentation du taux de cholestérol dans le sang, bradycardie et neuropathie périphérique.

Les effets indésirables de grade 3 ou plus les plus fréquents signalés chez 5 % ou plus des patients traités par ALUNBRIG étaient une augmentation du taux de CPK (24 %), une augmentation de la lipase (14 %), une hypertension (13 %) et une augmentation de l'amylase (5,9 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents (autres que la progression néoplasique), qui ont été signalés chez au moins 2 % des patients sous ALUNBRIG, comprenaient la pneumonie (4,4 %), la MPI ou la pneumonite (3,7 %), la pyrexie (2,9 %), la dyspnée (2,2 %), l'embolie pulmonaire (2,2 %) et l'asthénie (2,2 %).

Des effets indésirables survenus en cours de traitement (EIST) ont entraîné l'arrêt d'ALUNBRIG chez 13 % des patients. Les EIST les plus fréquents (survenus chez au moins 2 patients sous

ALUNBRIG) autres que les manifestations liées à la progression néoplasique qui ont entraîné l'arrêt d'ALUNBRIG étaient la MPI ou la pneumonite (3,7 %) et la pneumonie (2,2 %).

Des EIST ont entraîné une réduction de la dose chez 38 % des patients sous ALUNBRIG. Les EIST qui ont entraîné une réduction de la dose chez au moins 2 % des patients sous ALUNBRIG étaient les suivants : élévation du taux de CPK dans le sang (15 %), élévation du taux de lipase (6,6 %), élévation du taux d'amylase (4,4 %), élévation du taux d'aspartate aminotransférase (2,2 %), MPI/pneumonite (2,2 %) et hypertension (2,2 %).

Patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé ou métastatique et ayant déjà reçu un traitement par le crizotinib

Lors d'un essai multicentrique, ouvert et à répartition aléatoire de phase II en cours (ALTA), 219 patients atteints d'un CPNPC ALK-positif dont la maladie avait progressé lors d'un traitement par le crizotinib ont été traités par ALUNBRIG (brigatinib). Les patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit ALUNBRIG à 90 mg une fois par jour en continu (schéma de 90 mg), soit ALUNBRIG à 180 mg une fois par jour avec une période préparatoire de 7 jours à 90 mg une fois par jour (schéma de 180 mg). En cas d'effets indésirables, il était possible de réduire la dose à 60 mg dans les deux groupes.

La durée médiane de traitement par ALUNBRIG était de 15,4 mois chez tous les patients traités (13,2 mois pour le schéma de 90 mg, et 17,1 mois pour celui de 180 mg).

Les effets indésirables les plus fréquents, signalés chez des patients (≥ 10 %) sous ALUNBRIG au schéma recommandé de 180 mg, étaient les suivants : nausées, diarrhée, fatigue, toux, céphalée, éruption cutanée, vomissements, hypertension, dyspnée, myalgie, diminution de l'appétit, spasmes musculaires, constipation, neuropathie périphérique, arthralgie, troubles visuels, douleurs abdominales, étourdissements, œdème et MPI/pneumonite.

Outre la progression néoplasique, les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents signalés chez 5 % ou plus des patients recevant 180 mg d'ALUNBRIG étaient l'augmentation du taux de CPK (13 %), l'hypertension (8,2 %) et la pneumonie (5,5 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquents (autres que la progression néoplasique ou l'épanchement pleural malin), qui ont été signalés chez au moins 2 % des patients recevant le schéma de 180 mg, comprenaient la pneumonie (8,2 %) et la pneumonite (8,2 %).

Des effets indésirables survenus en cours de traitement (EIST) ont entraîné l'arrêt d'ALUNBRIG chez 11 % (12/110) des patients recevant le schéma de 180 mg. Les EIST les plus fréquents (survenus chez ≥ 2 patients recevant le schéma de 180 mg) qui ont entraîné l'arrêt d'ALUNBRIG étaient la pneumonite, la progression néoplasique et la pneumonie (2,7 % [3/110], 1,8 % [2/110] et 1,8 % [2/110], respectivement).

Des EIST ont entraîné une réduction de la dose chez 30 % (33/110) des patients recevant le schéma de 180 mg. Les EIST qui ont entraîné une réduction de la dose chez ≥ 2 % des patients

recevant le schéma de 180 mg étaient les suivants : élévation du taux de CPK dans le sang (6,4 % [7/110], pneumonite (2,7 % [3/110]) et éruption cutanée (2,7 % [3/110]).

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé et n'ayant jamais été traités par un ITK (étude ALTA 1L, phase III)

Tableau 4 Effets indésirables survenus chez ≥ 2 % (tous grades)* des patients traités par ALUNBRIG comparativement à ceux traités par le crizotinib dans l'étude ALTA 1L (N = 273)

Effet indésirable	ALUNBRIG N = 136		Crizotinib N = 137	
	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)
Affections cardiaques				
Bradycardie [¶]	16 (12)	1 (0,7)	32 (23)	0
Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme	7 (5,1)	2 (1,5)	8 (5,8)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée ⁺⁺	54 (40)	4 (2,9)	23 (17)	0
Prurit ⁺⁺⁺	27 (20)	1 (0,7)	8 (5,8)	1 (0,7)
Sécheresse cutanée	7 (5,1)	0	6 (4,4)	0
Réaction de photosensibilité	5 (3,7)	1 (0,7)	1 (0,7)	0
Acné	4 (2,9)	0	1 (0,7)	0
Éruption cutanée généralisée	4 (2,9)	0	0	0
Affections du système nerveux				
Céphalée [†]	30 (22)	3 (2,2)	23 (17)	0
Étourdissements	20 (15)	1 (0,7)	28 (20)	1 (0,7)
Neuropathie périphérique [†]	15 (11)	1 (0,7)	25 (18)	0
Dysgueusie	4 (2,9)	0	19 (14)	0
Altération du goût	2 (1,5)	0	8 (5,8)	0
Affections gastro-intestinales				
Diarrhée	71 (52)	3 (2,2)	77 (56)	4 (2,9)

Effet indésirable	ALUNBRIG N = 136		Crizotinib N = 137	
	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)
Nausées	41 (30)	3 (2,2)	80 (58)	4 (2,9)
Douleurs abdominales**	33 (24)	1 (0,7)	45 (33)	5 (3,6)
Vomissements	28 (21)	1 (0,7)	60 (44)	3 (2,2)
Constipation	25 (18)	0	57 (42)	0
Stomatite***	18 (13)	1 (0,7)	12 (8,8)	0
Dyspepsie	11 (8)	0	22 (16)	1 (0,7)
Sécheresse buccale	7 (5,1)	0	5 (3,6)	0
Reflux gastro-œsophagien	1 (0,7)	0	15 (11)	0
Affections hépatobiliaires				
Élévation du taux de lactico-déshydrogénase sanguine	6 (4,4)	0	5 (3,6)	0
Élévation du taux de gamma-glutamyl-transférase	3 (2,2)	2 (1,5)	8 (5,8)	3 (2,2)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif				
Myalgie**	38 (28)	0	32 (23)	0
Dorsalgie	29 (21)	1 (0,7)	23 (17)	2 (1,5)
Arthralgie	19 (14)	0	17 (12)	0
Douleur aux extrémités	7 (5,1)	0	20 (15)	1 (0,7)
Affections oculaires				
Trouble visuel [§]	10 (7,4)	0	72 (53)	1 (0,7)
Affections psychiatriques				
Insomnie	11 (8,1)	0	12 (8,8)	0
Dépression	4 (2,9)	0	8 (5,8)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				
Toux	47 (35)	0	27 (20)	0
Dyspnée ^{p,é}	34 (25)	4 (2,9)	30 (22)	5 (3,6)
Toux productive	12 (8,8)	0	11 (8)	0
Dysphonie	8 (5,9)	0	6 (4,4)	0
Maladie pulmonaire interstitielle (MPI) ou pneumonite	7 (5,1)	4 (2,9)	3 (2,2)	1 (0,7)
Affections vasculaires				
Hypertension***	44 (32)	17 (13)	11 (8)	4 (2,9)
Hypotension	1 (0,7)	0	10 (7,3)	0
Investigations				
Élévation du taux de cholestérol sanguin ^{pp}	17 (13)	0	1 (0,7)	0
Gain pondéral	2 (1,5)	0	3 (2,2)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	12 (8,8)	1 (0,7)	26 (19)	4 (2,9)

Effet indésirable	ALUNBRIG N = 136		Crizotinib N = 137	
	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)
Dyslipidémie	4 (2,9)	0	0	0
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^{§§}	43 (32)	2 (1,5)	55 (40)	3 (2,2)
Œdème ^{¶¶}	25 (18)	1 (0,7)	66 (48)	1 (0,7)
Malaise	6 (4,4)	0	3 (2,2)	0
Inflammation des muqueuses	5 (3,7)	1 (0,7)	3 (2,2)	0

* D'après la version 4.03 des critères CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Comprend les données sur les effets indésirables liés au traitement observés chez ≥ 2 % des patients dans les deux groupes. Les nombres réels et les pourcentages présentés se fondent sur effets indésirables survenus en cours de traitement.

[†] Y compris les maux de tête et la migraine

[‡] Y compris la sensation de brûlure, la dysesthésie, l'hyperesthésie, l'hypoesthésie, la névralgie, la neuropathie périphérique, la paresthésie, la neuropathie sensorielle périphérique, la polyneuropathie

[§] Y compris la cataracte, la diplopie, le glaucome, l'hypermétropie, la cécité nocturne, l'œdème papillaire, la photophobie, la photopsie, la vision trouble, la baisse d'acuité visuelle, les défauts du champ visuel, les troubles visuels, et les corps flottants vitréens

[¶] Y compris la bradycardie, la diminution de la fréquence cardiaque, la bradycardie sinusale

^p Y compris la dyspnée, la dyspnée à l'effort

^{**} Y compris la gêne abdominale, la distension abdominale, les douleurs abdominales, les douleurs abdominales inférieures, les douleurs abdominales supérieures, le malaise épigastrique

^{††} Y compris la dermatite, la dermatite acnéiforme, la dermatite bulleuse, la dermatite de contact, l'éruption d'origine médicamenteuse, l'érythème, l'érythème généralisé, l'érythrodysesthésie palmoplantaire, l'éruption, l'éruption érythémateuse, l'éruption maculaire, l'éruption maculopapuleuse, l'éruption papuleuse, l'éruption prurigineuse, l'éruption pustuleuse, l'éruption toxique cutanée, l'urticaire

^{††} Y compris les spasmes musculaires, les soubresauts musculaires, l'inconfort musculo-squelettique, les douleurs musculo-squelettiques, la myalgie

^{§§} Y compris l'asthénie, la fatigue

^{¶¶} Y compris l'angioœdème, l'enflure des yeux, l'œdème des paupières, l'œdème du visage, l'œdème généralisé, l'enflure des lèvres, l'œdème périphérique, l'œdème périorbitaire, l'enflure périorbitaire, l'enflure périphérique, l'enflure cutanée, l'enflure, l'enflure du visage, l'enflure des paupières

^p Y compris l'élévation du taux de cholestérol dans le sang et l'hypercholestérolémie

^{***} Y compris l'hypertension diastolique, l'hypertension, l'hypertension systolique

⁺⁺⁺ Y compris le prurit auriculaire, le prurit oculaire, le prurit, le prurit allergique, le prurit généralisé, le prurit génital

⁺⁺⁺ Y compris l'ulcère aphteux, l'ulcère buccal, les vésicules de la muqueuse buccale, la stomatite

^é Y compris les manifestations de grade 5

Renseignements supplémentaires sur l'innocuité provenant d'études cliniques (ALTA 1L)

Trouble visuel

Au cours de l'étude ALTA 1L (phase III), on a constaté des effets indésirables sous forme de troubles visuels chez 7,4 % des patients recevant ALUNBRIG à la dose recommandée. Aucun trouble visuel de grade 3 n'a été observé. Aucune réduction de la dose n'a été effectuée en

raison d'un trouble visuel (tous grades) [voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK)

Au cours de l'étude ALTA 1L, des élévations du taux de CPK ont été observées chez 75 % des patients traités par ALUNBRIG à la dose recommandée. L'incidence des élévations de grade 3 ou 4 du taux de CPK était de 22 %.

Une réduction de la dose a été nécessaire en raison d'une élévation du taux de CPK chez 15 % des patients (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Élévations du taux d'enzymes pancréatiques

Dans l'étude ALTA 1L, des élévations du taux d'amylase et de lipase ont été signalées chez 51 % et 57 % des patients traités par ALUNBRIG, respectivement. Les incidences des élévations de grades 3 et 4 s'élevaient à 6,6 % pour l'amylase et à 17 % pour la lipase.

Une réduction de la dose en raison d'élévations du taux d'amylase et de lipase a été nécessaire chez 4,4 % et 6,6 % des patients recevant ALUNBRIG, respectivement (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Élévations du taux d'enzymes hépatiques

Dans l'étude ALTA 1L, des élévations des taux d'ALT et d'AST ont été observées chez 52 % et 71 % des patients traités par ALUNBRIG, respectivement. L'incidence des élévations de grades 3 et 4 de l'ALT et de l'AST étaient de 5,1 % et de 4,4 %, respectivement.

Hyperglycémie et augmentation du taux d'insuline

Dans l'étude ALTA 1L, l'apparition d'une hyperglycémie ou l'aggravation d'une hyperglycémie existante a été constatée chez 55 % des patients recevant ALUNBRIG. Une hyperglycémie de grade 3 est survenue chez 7,4 % des patients, et une augmentation du taux d'insuline a été observée chez 40 % des patients.

Photosensibilité

Dans l'étude ALTA, une photosensibilité a été signalée chez 3,7 % des patients traités par ALUNBRIG et recevant le schéma de 180 mg. Une photosensibilité de grade 3 ou 4 s'est manifestée chez 0,7 % des patients.

Patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé ou métastatique ayant déjà reçu un traitement par le crizotinib (étude ALTA, phase II)

Tableau 5 Effets indésirables survenus chez ≥ 2 % (tous grades) des patients traités par ALUNBRIG selon le schéma posologique (schéma de 90 mg une fois par jour et schéma de 90 mg→180 mg une fois par jour) dans l'étude ALTA

Effet indésirable	90 mg une fois par jour N = 109		90→180 mg une fois par jour N = 110	
	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)
Affections cardiaques				
Bradycardie [¶]	7 (6,4)	0	5 (4,5)	0
Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme	3 (2,8)	1 (0,9)	7 (6,4)	1 (0,9)
Palpitations	1 (0,9)	0	5 (4,5)	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Éruption cutanée**	20 (18)	2 (1,8)	35 (32)	5 (4,5)
Prurit	9 (8,3)	0	11 (10)	0
Sécheresse cutanée	7 (6,4)	0	2 (1,8)	0
Photosensibilité ^{††}	2 (1,8)	0	2 (1,8)	1 (0,9)
Affections du système nerveux				
Céphalée [†]	33 (30)	0	39 (35)	2 (1,8)
Neuropathie périphérique [‡]	17 (16)	1 (0,9)	20 (18)	3 (2,7)
Étourdissements	15 (14)	0	16 (15)	0
Dysgueusie	5 (4,6)	0	6 (5,5)	0
Affections gastro-intestinales				
Nausées	41 (38)	1 (0,9)	52 (47)	1 (0,9)
Diarrhée	30 (28)	1 (0,9)	48 (44)	0
Vomissements	39 (36)	2 (1,8)	33 (30)	0
Constipation	24 (22)	1 (0,9)	22 (20)	0
Douleurs abdominales ^p	22 (20)	1 (0,9)	16 (15)	2 (1,8)
Sécheresse buccale	4 (3,7)	0	10 (9,1)	0
Stomatite	4 (3,7)	1 (0,9)	9 (8,2)	0
Dyspepsie	7 (6,4)	0	7 (6,4)	1 (0,9)
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif				
Myalgie ^{††}	13 (12)	0	27 (25)	1 (0,9)
Spasmes musculaires	16 (15)	0	24 (22)	0
Arthralgie	18 (17)	1 (0,9)	18 (16)	0
Douleur thoracique musculo-squelettique	7 (6,4)	1 (0,9)	9 (8,2)	0
Douleur aux extrémités	16 (15)	1 (0,9)	9 (8,2)	2 (1,8)
Augmentation du taux de créatine phosphokinase ^{§§}	39 (36)	7 (6,4)	55 (50)	15 (14)
Affections oculaires				
Trouble visuel [§]	9 (8,3)	0	18 (16)	2 (1,8)
Affections psychiatriques				
Insomnie	18 (17)	0	10 (9,1)	0
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales				

Effet indésirable	90 mg une fois par jour N = 109		90→180 mg une fois par jour N = 110	
	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)
Toux	31 (28)	0	44 (40)	0
Dyspnée [#]	33 (30)	3 (2,8)	29 (26)	2 (1,8)
Maladie pulmonaire interstitielle (MPI) ou pneumonite	5 (4,6)	3 (2,8)	11 (10)	4 (3,6)
Affections vasculaires				
Hypertension	19 (17)	6 (5,5)	30 (27)	9 (8,2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Diminution de l'appétit	28 (26)	1 (0,9)	26 (24)	1 (0,9)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Fatigue ^{¶¶}	41 (38)	3 (2,8)	46 (42)	1 (0,9)
Pyrexie	21 (19)	0	9 (8,2)	1 (0,9)
Œdème ^{###}	12 (11)	0	12 (11)	0
Douleur thoracique d'origine non cardiaque	7 (6,4)	1 (0,9)	4 (3,6)	1 (0,9)

* D'après la version 4.0 des critères CTCAE (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Comprend les données sur les effets indésirables liés au traitement observés chez ≥ 2 % des patients dans les deux groupes. Les nombres réels et les pourcentages présentés se fondent sur effets indésirables survenus en cours de traitement.

[†] Y compris les maux de tête et la sinusite

[‡] Y compris la neuropathie sensorielle périphérique et la paresthésie

[§] Y compris la cataracte, la diplopie, le glaucome, l'œdème maculaire, la photophobie, la photopsie, l'œdème rétinien, la vision trouble, la baisse d'acuité visuelle, les défauts du champ visuel, les troubles visuels, le décollement du vitré et les corps flottants vitréens

[¶] Y compris la bradycardie et la bradycardie sinusale

[#] Y compris la dyspnée et la dyspnée à l'effort

[‡] Y compris la distension abdominale, les douleurs abdominales, les douleurs abdominales inférieures, les douleurs abdominales supérieures, le malaise épigastrique

^{**} Y compris la dermatite acnéiforme, l'érythème, l'éruption exfoliative, l'éruption, l'éruption érythémateuse, l'éruption maculaire, l'éruption maculopapuleuse, l'éruption papuleuse, l'éruption prurigineuse et l'éruption pustuleuse

^{††} La photosensibilité n'a pas atteint le seuil de > 2 % (tous grades); elle est toutefois considérée comme un effet indésirable du médicament (EIM)

^{‡‡} Y compris les douleurs musculo-squelettiques et la myalgie

^{§§} D'après des évaluations en laboratoire

^{¶¶} Y compris l'asthénie et la fatigue

^{###} Y compris l'œdème du visage, l'œdème périphérique, l'œdème périorbitaire et l'enflure du visage

Renseignements supplémentaires sur l'innocuité provenant d'études cliniques (étude ALTA)

Effets indésirables pulmonaires

Au début du traitement, 6,4 % des patients ont présenté des effets indésirables pulmonaires de grades quelconques dans l'étude ALTA (phase II), notamment MPI/pneumonite, pneumonie et

dyspnée (en l'espace de 9 jours, temps médian écoulé avant l'apparition : 2 jours); 2,7 % des patients ont présenté des effets indésirables pulmonaires de grade 3 ou 4 et un patient (0,5 %) a présenté une pneumonie mortelle. À la suite d'effets indésirables de grade 1 ou 2, le traitement par ALUNBRIG a été interrompu puis repris, ou la dose a été réduite.

En outre, 2,3 % des patients ont présenté une pneumonite plus tard au cours du traitement (temps médian écoulé avant l'apparition : 150 jours), dont deux patients qui ont présenté une pneumonite de grade 3 (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Dans l'étude ALTA, 13 % des patients ≥ 65 ans ont présenté un effet indésirable pulmonaire précoce, comparativement à 4,2 % des patients < 65 ans.

Hypertension

Dans l'étude ALTA, l'hypertension a été signalée chez 27 % des patients sous ALUNBRIG avec le schéma de 180 mg, et 8,2 % ont présenté une hypertension de grade 3. Une hypertension nécessitant une réduction de la dose a été observée chez 0,9 % des patients recevant le schéma de 180 mg. Des élévations de la tension artérielle systolique et diastolique ont été observées avec le temps (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Bradycardie

Dans l'étude ALTA, la bradycardie a été signalée chez 4,5 % des patients sous ALUNBRIG à 180 mg.

Des fréquences cardiaques inférieures à 50 battements par minute (bpm) ont été signalées chez 8,2 % des patients recevant le schéma de 180 mg et 5,5 % des patients recevant le schéma de 90 mg. Dans le cadre d'une autre étude de détermination de la dose (étude 101), une fréquence cardiaque réduite a été associée à des concentrations plasmatiques accrues d'ALUNBRIG ($C_{\max}$) [voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS].

Dans l'étude de détermination de la dose, une prolongation de l'intervalle PR dépendante de la concentration a été observée lors du traitement par ALUNBRIG. Toutefois, les valeurs moyennes absolues de l'intervalle PR liées à la dose de 180 mg sont demeurées entre 120 et 200 millisecondes (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Trouble visuel

Au cours de l'étude ALTA, on a constaté des effets indésirables sous forme de troubles visuels chez 16 % des patients traités par le brigatinib dans le cadre du schéma de 180 mg. Parmi eux, deux effets indésirables de grade 3 (1,8 %) ont été signalés, notamment un œdème maculaire et une cataracte.

Des troubles visuels ayant nécessité une réduction de la dose ont été signalés chez deux patients (1,8 %) recevant le schéma de 180 mg (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK)

Au cours de l'étude ALTA, des élévations du taux de créatine phosphokinase (CPK) ont été signalées chez 50 % des patients traités par ALUNBRIG dans le cadre du schéma de 180 mg. L'incidence des élévations de grade 3-4 du taux de CPK était de 14 %. Le temps médian écoulé avant l'apparition des élévations du taux de CPK était de 27 jours.

Une réduction de la dose a été nécessaire en raison d'une élévation du taux de CPK chez 6,4 % des patients recevant le schéma de 180 mg (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Élévations du taux d'enzymes pancréatiques

Dans l'étude ALTA, des élévations du taux d'amylase et de lipase ont été signalées chez 41 % et 46 % des patients traités par ALUNBRIG dans le cadre du schéma de 180 mg, respectivement. Les incidences des élévations de grades 3 et 4 s'élevaient à 7,3 % pour l'amylase et à 10 % pour la lipase. Le temps médian écoulé avant l'apparition était de 16 jours pour les élévations du taux d'amylase, et de 29 jours pour les élévations du taux de lipase.

Une réduction de la dose en raison d'élévations du taux de lipase et d'amylase a été nécessaire chez 1,8 % et 0,9 % des patients recevant le schéma de 180 mg, respectivement (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Élévations du taux d'enzymes hépatiques

Dans l'étude ALTA, des élévations des taux d'ALT et d'AST ont été signalées chez 45 % et 65 % (respectivement) des patients sous ALUNBRIG à 180 mg par jour. L'incidence des élévations de grades 3 et 4 de l'ALT et de l'AST étaient de 4,5 % et de 2,7 %, respectivement.

Hyperglycémie et augmentation du taux d'insuline

Dans l'étude ALTA, 67 % des patients ont présenté une hyperglycémie. Une hyperglycémie de grade 3 est survenue chez 5,5 % des patients, et une augmentation du taux d'insuline a été observée chez 59 % des patients.

Photosensibilité

Dans l'étude ALTA, une photosensibilité a été signalée chez 1,8 % des patients traités par ALUNBRIG et recevant le schéma de 180 mg et chez 1,8 % des patients recevant le schéma de 90 mg. Une photosensibilité de grade 3 ou 4 s'est manifestée chez 1 patient recevant le schéma de 180 mg (0,9 %).

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, de biochimiques et autres données quantitatives

Conclusions de l'étude clinique

Le **Tableau 6** et le **Tableau 7** présentent les anomalies de laboratoire observées chez des participants dans le cadre des études cliniques ALTA 1L (phase III) et ALTA (phase II).

Patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé et n'ayant jamais été traités par un ITK (étude ALTA 1L)

Tableau 6 Anomalies de laboratoire survenues chez ≥ 20 % (tous grades)* des patients traités par ALUNBRIG par rapport au crizotinib dans l'étude ALTA 1L (N = 273)

Anomalie de laboratoire	ALUNBRIG N = 136		Crizotinib N = 137	
	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)
Biochimie				
Augmentation de la créatine phosphokinase	102 (75)	30 (22)	85 (62)	6 (4,4)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	96 (71)	6 (4,4)	94 (69)	7 (5,1)
Augmentation de la lipase	78 (57)	23 (17)	48 (35)	13 (9,5)
Hyperglycémie [†]	75 (55)	10 (7,4)	50 (37)	5 (3,6)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	70 (52)	7 (5,1)	103 (75)	17 (12)
Augmentation de l'amylase	69 (51)	9 (6,6)	33 (24)	4 (2,9)
Diminution du phosphore	55 (40)	5 (3,7)	52 (38)	8 (5,8)
Augmentation de la phosphatase alcaline	48 (35)	4 (2,9)	65 (47)	2 (1,5)
Augmentation de la créatinine	33 (24)	0	45 (33)	0
Augmentation du potassium	32 (24)	2 (1,5)	42 (31)	5 (3,6)
Augmentation du calcium	29 (21)	0	2 (1,5)	0
Diminution du magnésium	28 (21)	0	9 (6,6)	0
Diminution de l'albumine	19 (14)	1 (0,7)	69 (50)	5 (3,6)
Diminution du calcium	19 (14)	0	88 (64)	2 (1,5)
Hématologie				
Diminution de l'hémoglobine	54 (40)	3 (2,2)	49 (36)	2 (1,5)
Diminution du nombre de lymphocytes	36 (27)	8 (5,9)	28 (20)	5 (3,6)

Anomalie de laboratoire	ALUNBRIG N = 136		Crizotinib N = 137	
	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)
Diminution du nombre de neutrophiles	10 (7,4)	0	30 (22)	6 (4,4)

* D'après la version 4.0 des critères CTCAE

† Une élévation de l'insulinémie a également été observée avec les deux schémas

Patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé ou métastatique et ayant déjà été traités par le crizotinib (étude ALTA)

Tableau 7 Anomalies de laboratoire survenues chez ≥ 20 % (tous grades)* des patients traités par ALUNBRIG selon le schéma dans l'étude ALTA

Anomalie de laboratoire	90 mg une fois par jour N = 109		90→180 mg une fois par jour N = 110	
	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)	Tous grades n (%)	Grades 3-4 n (%)
Biochimie				
Augmentation de la créatinine sanguine [†]	12 (11)	0	16 (15)	0
Hyperglycémie [†]	50 (46)	5 (4,6)	74 (67)	6 (5,5)
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	55 (50)	2 (1,8)	71 (65)	3 (2,7)
Augmentation de la lipase	33 (30)	8 (7,3)	51 (46)	11 (10)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	47 (43)	1 (0,9)	50 (45)	5 (4,5)
Augmentation de l'amylase	34 (31)	4 (3,7)	45 (41)	8 (7,3)
Augmentation de la phosphatase alcaline	24 (22)	3 (2,8)	43 (39)	3 (2,7)
Diminution du phosphore	28 (26)	4 (3,7)	35 (32)	7 (6,4)
Prolongation du temps de céphaline activée	36 (33)	2 (1,8)	31 (28)	1 (0,9)
Diminution du potassium	13 (12)	2 (1,8)	24 (22)	2 (1,8)
Diminution du magnésium	22 (20)	0	22 (20)	0
Diminution du sodium	28 (26)	8 (7,3)	22 (20)	4 (3,6)
Hématologie				
Anémie	36 (33)	1 (0,9)	54 (49)	2 (1,8)
Diminution du nombre de globules blancs	20 (18)	0	26 (24)	0
Lymphopénie	33 (30)	5 (4,6)	44 (40)	14 (13)

* D'après la version 4.0 des critères CTCAE

† Une élévation de l'insulinémie a également été observée avec les deux schémas

[‡] L'augmentation de la créatinine sanguine n'a pas atteint le seuil de > 20 % (tous grades); elle est toutefois considérée comme un effet indésirable du médicament (EIM)

Autres effets indésirables apparus au cours de divers essais cliniques

Dans une population d'essais cliniques regroupés qui provient de trois études comportant 274 patients traités par ALUNBRIG à la dose recommandée, les effets indésirables et les anomalies de laboratoire suivants ont été signalés : infection des voies respiratoires supérieures (12 %), diminution du nombre de plaquettes (9,9 %), douleur (3,3 %) et raideur musculo-squelettique (1,1 %).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des études *in vitro* ont montré que le brigatinib est principalement métabolisé par le CYP2C8 et le CYP3A4. Selon des études *in vitro* sur les hépatocytes, le brigatinib est un inducteur du CYP3A. Le brigatinib est un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP et des transporteurs OCT1, MATE1 et MATE2K *in vitro*.

9.3 Interactions médicament-comportement

Il n'existe pas de données concernant l'effet d'ALUNBRIG sur la capacité à conduire un véhicule et à utiliser une machine. Des troubles visuels, des étourdissements et de la fatigue ont été observés dans le cadre d'essais cliniques. Il faut aviser les patients de ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines s'ils présentent l'un de ces symptômes lors du traitement par ALUNBRIG.

9.4 Interactions médicament-médicament

Agents pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de brigatinib

Inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A

Des études *in vitro* ont montré que le brigatinib est un substrat du cytochrome P3A4/5. L'administration de multiples doses d'itraconazole à 200 mg deux fois par jour (un puissant inhibiteur du CYP3A) en concomitance avec une dose unique de brigatinib à 90 mg a fait augmenter de 21 % la $C_{\max}$ de brigatinib et de 101 % l' ASC_{0-INF} (augmentation par un facteur de 2), comparativement à une dose de brigatinib à 90 mg administrée seule (voir le **Tableau 8**).

Les inhibiteurs modérés du CYP3A (p. ex., le diltiazem et le vérapamil) devraient faire augmenter d'environ 40 % l'ASC du brigatinib selon les simulations faites à partir d'un modèle pharmacocinétique fondé sur des données physiologiques (voir le **Tableau 8**).

Le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent aussi augmenter les concentrations plasmatiques de brigatinib et doivent être évités.

Inhibiteurs du CYP2C8

Des études *in vitro* ont montré que le brigatinib est un substrat du cytochrome P2C8. L'administration de multiples doses de gemfibrozil à 600 mg deux fois par jour (un puissant inhibiteur du CYP2C8) en concomitance avec une dose unique de brigatinib à 90 mg a fait diminuer de 41 % la C_{max} de brigatinib et de 12 % l' ASC_{0-INF} , comparativement à une dose de brigatinib à 90 mg administrée seule. Lorsque des inhibiteurs puissants du CYP2C8 sont administrés en concomitance, aucun ajustement posologique d'ALUNBRIG n'est requis.

Inhibiteurs de la glycoprotéine P et de la BCRP

Le brigatinib est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) et de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) *in vitro*. Le brigatinib est très soluble et très perméable. Par conséquent, l'inhibition de la P-gp et de la BCRP ne devrait pas entraîner une variation cliniquement significative quant à l'exposition systémique du brigatinib. Lorsque des inhibiteurs de la P-gp et de la BCRP sont administrés en concomitance, aucun ajustement posologique d'ALUNBRIG n'est requis.

Agents pouvant diminuer les concentrations plasmatiques de brigatinib

Inducteurs puissants et modérés du CYP3A

Des études *in vitro* ont montré que le brigatinib est un substrat du cytochrome P3A4/5. L'administration de multiples doses quotidiennes de rifampicine à 600 mg (un puissant inducteur du CYP3A) en concomitance avec une dose unique de brigatinib à 180 mg a fait diminuer de 60 % la C_{max} de brigatinib et de 80 % l' ASC_{0-INF} (diminution par un facteur de 5), comparativement à une dose de brigatinib à 180 mg administrée seule (voir le **Tableau 8**).

Les inducteurs modérés du CYP3A devraient faire diminuer d'environ 50 % l'ASC du brigatinib selon les simulations faites à partir d'un modèle pharmacocinétique fondé sur des données physiologiques (voir le **Tableau 8**).

Agents dont les concentrations plasmatiques peuvent être altérées par le brigatinib

Substrats du CYP3A

Selon des études *in vitro* dans les hépatocytes, le brigatinib est un inducteur du CYP3A. L'administration de multiples doses quotidiennes d'ALUNBRIG à 180 mg en concomitance avec une dose orale unique de 3 mg de midazolam, un substrat sensible du CYP3A, a fait diminuer la C_{max} de midazolam de 16 %, ainsi que l' ASC_{0-INF} et l' ASC_{0-t} de ce médicament, de 26 % et de 30 %, respectivement comparativement à une dose orale de 3 mg de midazolam administrée seule. Le brigatinib réduit les concentrations plasmatiques des médicaments administrés en concomitance qui sont principalement métabolisés par le CYP3A. L'administration concomitante d'ALUNBRIG et de substrats du CYP3A, y compris des contraceptifs hormonaux, peut entraîner une diminution des concentrations et une perte d'efficacité des substrats sensibles du CYP3A (voir le **Tableau 8**).

Substrats de transporteurs

Le brigatinib est un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP et des transporteurs OCT1, MATE1 et MATE2K *in vitro*. L'administration de brigatinib en concomitance avec des substrats de la P-gp,

de la BCRP et des transporteurs OCT1, MATE1 et MATE2K peut augmenter leurs concentrations plasmatiques (voir le **Tableau 8**).

Agents pouvant diminuer la fréquence cardiaque

ALUNBRIG diminue la fréquence cardiaque et prolonge l'intervalle PR. Dans la mesure du possible, il faut éviter l'administration concomitante d'ALUNBRIG et d'autres médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque ou prolongent l'intervalle PR (voir le **Tableau 8**; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire et Surveillance et tests de laboratoire; 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Électrophysiologie cardiaque).

Tableau 8 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec ALUNBRIG

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Interactions pharmacocinétiques (médicaments pouvant influencer sur l'exposition au brigatinib)			
Inhibiteurs puissants du CYP3A (p. ex., itraconazole, clarithromycine, télicithromycine, ritonavir, cobicistat, indinavir, saquinavir, nelfinavir, bocéprévir, télaprévir)	EC	Augmentation de 21 % de la C_{max} et de 101 % de l' ASC_{0-INF} du brigatinib.	Il faut éviter l'utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP3A en concomitance avec ALUNBRIG. Si l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A ne peut être évitée, la dose d'ALUNBRIG doit être réduite d'environ 50 % (c'est-à-dire qu'elle doit passer de 180 mg à 90 mg, ou de 90 mg à 60 mg). Après l'arrêt d'un inhibiteur puissant du CYP3A, le traitement par ALUNBRIG doit être repris à la dose qui était tolérée avant l'instauration de l'inhibiteur puissant du CYP3A.
Inducteurs puissants du CYP3A (p. ex., carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine, rifampicine, millepertuis)	EC	Réduction de 60 % de la C_{max} et de 80 % de l' ASC_{0-INF} du brigatinib.	ALUNBRIG ne doit pas être administré en concomitance avec des inducteurs puissants du CYP3A.
Inhibiteurs modérés du CYP3A (p. ex., ciprofloxacine, érythromycine,	EC	Les inhibiteurs modérés du CYP3A devraient faire augmenter d'environ	Il faut éviter l'utilisation d'inhibiteurs modérés du CYP3A en concomitance avec ALUNBRIG. Si l'utilisation concomitante

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
diltiazem, fluconazole, vérapamil)		40 % l'ASC du brigatinib selon les simulations faites à partir d'un modèle pharmacocinétique fondé sur des données physiologiques.	d'inhibiteurs modérés du CYP3A ne peut être évitée, la dose d'ALUNBRIG doit être réduite; elle doit passer de 180 mg à 120 mg, de 120 mg à 90 mg ou de 90 mg à 60 mg. Après l'arrêt d'un inhibiteur modéré du CYP3A, le traitement par ALUNBRIG doit être repris à la dose qui était tolérée avant l'instauration de l'inhibiteur modéré du CYP3A.
Inducteurs modérés du CYP3A (p. ex., bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil, nafcilline)	EC	Les inducteurs modérés du CYP3A devraient faire diminuer d'environ 50 % l'ASC du brigatinib selon les simulations faites à partir d'un modèle pharmacocinétique fondé sur des données physiologiques.	Il faut éviter l'utilisation d'inducteurs modérés du CYP3A en concomitance avec ALUNBRIG. Si l'utilisation concomitante d'inducteurs modérés du CYP3A ne peut être évitée, la dose d'ALUNBRIG doit être augmentée par paliers de 30 mg après 7 jours de traitement à la dose actuelle d'ALUNBRIG, selon la tolérance, jusqu'à un maximum de deux fois la dose d'ALUNBRIG qui était tolérée avant l'instauration de l'inducteur modéré du CYP3A. Après l'arrêt d'un inducteur modéré du CYP3A, le traitement par ALUNBRIG doit être repris à la dose qui était tolérée avant l'instauration de l'inducteur modéré du CYP3A.
Interactions pharmacocinétiques (médicaments dont l'exposition peut être altérée par le brigatinib)			
Substrats du CYP3A (p. ex., simvastatine, cyclosporine, cisapride, alcaloïdes de l'ergot, fentanyl, pimozide, sirolimus,	EC	Le brigatinib a réduit la C_{max} , l'ASC _{0-INF} et l'ASC _{0-t} du midazolam, un substrat sensible du CYP3A de 16 %, de	Le brigatinib peut réduire les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont des substrats du CYP3A. Il faut surveiller attentivement les patients traités par des substrats du CYP3A dont l'index

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
tacrolimus, quétiapine)		26 % et de 30 %, respectivement.	thérapeutique est étroit, afin de détecter toute perte d'efficacité lors de l'administration concomitante d'ALUNBRIG.
Substrats des enzymes inductibles et des transporteurs du récepteur PXR (<i>pregnane X receptor</i>) [p. ex., CYP2C, P-gp]	T	L'effet du brigatinib sur la pharmacocinétique des substrats des enzymes inductibles et des transporteurs du récepteur PXR n'a pas été étudié.	Le brigatinib peut aussi induire l'activité d'autres enzymes et transporteurs et diminuer les concentrations de leurs substrats par l'entremise des mêmes mécanismes responsables de l'induction du CYP3A (p. ex., activation du récepteur PXR). Il faut surveiller attentivement les patients traités par des substrats du CYP3A dont l'index thérapeutique est étroit, afin de détecter toute perte d'efficacité lors de l'administration concomitante d'ALUNBRIG.
Substrats de la P-gp, de la BCRP, et des transporteurs OCT1, MATE1 et MATE2K (p. ex., digoxine, dabigatran, colchicine, pravastatine, méthotrexate, rosuvastatine, sulfasalazine, metformine)	T	L'effet du brigatinib sur la pharmacocinétique des substrats des transporteurs n'a pas été étudié.	<i>In vitro</i> , le brigatinib est un inhibiteur de la P-gp, de la BCRP et des transporteurs OCT1, MATE1 et MATE2K. Il faut surveiller attentivement les patients traités par des substrats de ces transporteurs ayant un index thérapeutique étroit (p. ex., digoxine, dabigatran, méthotrexate) administrés en concomitance avec ALUNBRIG.
Interactions pharmacodynamiques			
Agents qui ralentissent la fréquence cardiaque (p. ex., antiarythmiques, antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, inhibiteurs des canaux calciques autres que la	T	L'effet de l'administration concomitante de brigatinib et d'agents qui ralentissent la fréquence cardiaque n'a pas été étudié.	Dans la mesure du possible, il faut éviter l'administration concomitante d'ALUNBRIG et d'agents qui ralentissent la fréquence cardiaque.

Nom propre	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
dihydropyridine, glucosides digitaliques, inhibiteurs de la cholinestérase, modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1 phosphate, inhibiteurs de la protéase du VIH, agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques et inhibiteurs du courant I_f)			

EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Chez des sujets en bonne santé, ALUNBRIG administré après un repas riche en graisses a fait diminuer de 13 % la C_{max} de brigatinib (sans effet sur l'ASC), comparativement à la C_{max} et à l'ASC après une nuit à jeun. ALUNBRIG peut être pris avec ou sans aliments.

Le pamplemousse et le jus de pamplemousse peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de brigatinib et doivent être évités.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est un puissant inducteur du CYP3A. L'administration concomitante de millepertuis et d'ALUNBRIG doit être évitée (voir le **Tableau 8**).

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le brigatinib est un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) qui cible l'ALK. Il a de plus présenté une activité *in vitro* contre la ROS1, le récepteur du facteur de croissance insulinoïde 1 (IGF-1R). Dans des épreuves *in vitro* et *in vivo*, le brigatinib a inhibé l'autophosphorylation de l'ALK et la phosphorylation (médiée par l'ALK) de la protéine de signalisation en aval STAT3.

Le brigatinib a inhibé la prolifération *in vitro* de lignées cellulaires exprimant l'EML4-ALK et les protéines de fusion NPM-ALK; il a aussi entraîné une inhibition dose-dépendante des cellules xénogreffées de CPNPC exprimant l'EML4-ALK chez la souris.

Aux concentrations qui sont atteintes lors de l'usage clinique (≤ 500 nM), le brigatinib a inhibé la viabilité *in vitro* des cellules exprimant l'EML4-ALK et 17 formes mutantes associées à la résistance aux inhibiteurs de l'ALK, y compris le crizotinib. L'administration de brigatinib a entraîné une activité antitumorale et a prolongé la survie chez des souris dont la lignée de cellules tumorales (activées par l'ALK) avait été implantée par voie intracrânienne.

Le brigatinib a présenté une activité clinique et *in vivo* contre plusieurs formes mutantes d'EML4-ALK, y compris les mutants G1202R et L1196M identifiés dans des tumeurs de CPNPC chez des patients dont la maladie avait progressé lors d'un traitement par le crizotinib. Durant l'étude de phase II ALTA, les échantillons de tissus tumoraux initiaux ont été évaluables chez 17 des 222 patients inscrits. Des réponses partielles ont été observées chez des patients avec ou sans mutations secondaires dans le domaine de la kinase ALK (y compris un patient ayant une mutation secondaire G1202R dans le domaine de la kinase ALK).

10.2 Pharmacodynamie

Électrophysiologie cardiaque

Les effets du brigatinib observés à l'électrocardiogramme ont été évalués chez 123 patients présentant des tumeurs malignes avancées après l'administration d'ALUNBRIG une fois par jour (doses de 30 mg à 240 mg). Durant le traitement à l'état d'équilibre, les résultats d'ECG en série ont été consignés au jour 29. Chez les patients traités par le brigatinib à 180 mg/jour au jour 29 (N = 61), la variation moyenne par rapport au départ observée 2 heures après l'administration du médicament était de -6,0 bpm (IC à 90 % : -8,5 à -3,4) pour la fréquence cardiaque, de 10,6 ms (IC à 90 % : 8,2 à 13,0) pour l'intervalle PR et de 0,7 ms (IC à 90 % : -1,9 à 3,3) pour l'intervalle QTcF (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire; 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Agents pouvant diminuer la fréquence cardiaque).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Après l'administration de doses orales uniques de brigatinib (30 à 240 mg), le temps médian écoulé avant l'atteinte de la concentration maximale ($T_{\max}$) variait entre 1 et 4 heures après l'administration de la dose. Les moyennes géométriques (CV en %) de la $C_{\max}$ (à l'état d'équilibre) de brigatinib aux doses de 90 mg et 180 mg une fois par jour étaient de 552 ng/mL (65 %) et de 1 452 ng/mL (60 %) respectivement, et les $ASC_{0-\tau}$ correspondantes étaient de 8 165 h ng/mL (57 %) et de 20 276 h ng/mL (56 %) respectivement. Après l'administration d'une dose unique et de doses répétées de brigatinib, l'exposition systémique était proportionnelle à la dose pour l'intervalle posologique de 60 mg à 240 mg une fois par jour. Le rapport d'accumulation moyen après l'administration de doses répétées était de 1,9 à 2,4.

Chez des sujets en bonne santé, ALUNBRIG administré après un repas riche en graisses a fait diminuer de 13 % la $C_{\max}$ de brigatinib (sans effet sur l'ASC), comparativement à la $C_{\max}$ et à l'ASC après une nuit à jeun.

Distribution

Le brigatinib a une affinité de liaison de 91 % pour les protéines plasmatiques humaines, et la liaison ne dépend pas de la concentration. Le rapport de concentration dans le sang et le plasma est de 0,69. Après l'administration par voie orale de brigatinib à 180 mg une fois par jour, la moyenne géométrique du volume de distribution apparent (V_z/F) à l'état d'équilibre était de 307 L.

Métabolisme

Des études *in vitro* ont montré que le brigatinib est principalement métabolisé par le CYP2C8 et le CYP3A4.

Après l'administration par voie orale d'une dose unique de [^{14}C]-brigatinib (180 mg) à des sujets en bonne santé, la N-déméthylation et la conjugaison en cystéine étaient les deux voies principales de clairance métabolique. Le brigatinib sous forme inchangée (92 %) et son principal métabolite, AP26123 (3,5 %), étaient les principaux composants radioactifs en circulation. Chez les patients, l'ASC à l'état d'équilibre d'AP26123 était inférieure à 10 % de l'exposition au brigatinib. *In vitro*, le métabolite AP26123 avait un pouvoir d'inhibition de l'ALK qui était près de 3 fois plus faible que celui du brigatinib.

Élimination

Après l'administration par voie orale de brigatinib à 180 mg une fois par jour, la moyenne géométrique de la clairance orale apparente (CL/F) du brigatinib à l'état d'équilibre était de 8,9 L/h. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne pertinente sur le plan clinique était de 25 h, ce qui concorde avec le rapport d'accumulation observé de 1,9 à 2,4.

Après l'administration d'une dose unique de 180 mg par voie orale de [^{14}C]-brigatinib à 6 sujets masculins en bonne santé, 65 % de la dose administrée ont été récupérés dans les fèces, alors que 25 % de la dose administrée ont été récupérés dans les urines. Le brigatinib sous forme inchangée représentait 41 % et 86 % de la radioactivité totale dans les fèces et les urines, respectivement.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : Aucune donnée relative à l'utilisation du médicament chez les enfants n'a été mise à la disposition de Santé Canada. Par conséquent, Santé Canada n'a pas approuvé l'indication du médicament dans le traitement des enfants.

- **Personnes âgées** : Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que l'âge n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du brigatinib.
- **Sexe** : Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que le sexe n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du brigatinib.
- **Origine ethnique** : Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que la race n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du brigatinib.
- **Insuffisance hépatique** : Après l'administration d'une dose unique d'ALUNBRIG à 90 mg, l'exposition systémique (ASC_{0-INF}) au brigatinib non lié était 37 % plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) par rapport aux sujets dont la fonction hépatique est normale. L'exposition systémique (ASC_{0-INF}) au brigatinib non lié était semblable chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) ou modérée (classe B de Child-Pugh) et les sujets dont la fonction hépatique est normale (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières).
- **Insuffisance rénale** : La pharmacocinétique du brigatinib était semblable chez les patients dont la fonction rénale est normale ($N = 278$) et chez ceux atteints d'insuffisance rénale légère ($N = 129$) ou modérée ($N = 36$) [$Cl_{Cr} \geq 30$ mL/min] selon les résultats des analyses pharmacocinétiques de population. Après l'administration d'une dose unique d'ALUNBRIG à 90 mg, l'exposition systémique (ASC_{0-INF}) au brigatinib non lié était 86 % plus élevée chez les sujets atteints d'insuffisance rénale grave ($Cl_{Cr} < 30$ mL/min) par rapport aux sujets dont la fonction rénale est normale ($Cl_{Cr} \geq 90$ mL/min) [voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières].
- **Obésité** : Les analyses pharmacocinétiques de population ont montré que le poids corporel n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du brigatinib.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Entreposer à une température comprise entre 15 et 30 °C.
Garder en lieu sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Tout médicament inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

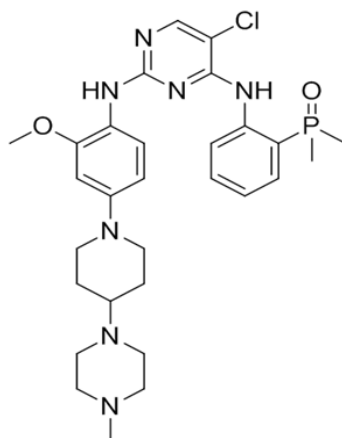
Substance pharmaceutique

Nom propre : brigatinib

Nom chimique : 5-chloro-N⁴-[2-(diméthylphosphoryl)phényl]-N²-{2-méthoxy-4[4-(4-méthylpipérazine-1-yl)pipéridine-1-yl]phényl}pyrimidine-2,4-diamine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₉H₃₉ClN₇O₂P et 584,10

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le brigatinib est un solide de couleur blanc cassé à beige/havane uniforme. Son point de fusion est de 214 °C. Les coefficients pKa sont les suivants : 1,73 ± 0,02 (base), 3,65 ± 0,01 (base), 4,72 ± 0,01 (base) et 8,04 ± 0,01 (base). La solubilité aqueuse du brigatinib dépend du pH (c.-à-d. que la solubilité aqueuse est > 165,2 mg/mL à un pH de 2,5, est > 355,2 mg/mL à un pH de 4,5 et est de 3,0 mg/mL à un pH de 7,0). Le brigatinib ne contient pas de centres chiraux.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Conception et caractéristiques démographiques de l'étude

Patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé et n'ayant jamais été traités par un ITK (étude ALTA 1L)

L'innocuité et l'efficacité du brigatinib ont été évaluées dans le cadre d'un essai multicentrique et ouvert de phase III (ALTA 1L) mené auprès de 275 patients adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé qui n'avaient pas reçu antérieurement un traitement ciblant l'ALK et qui présentaient un réarrangement établi de l'ALK (selon une épreuve de dépistage validée de l'ALK). Les patients pouvaient avoir reçu au plus un schéma de traitement anticancéreux à action générale contre un cancer localement avancé ou métastatique et avaient un indice de

performance ECOG de 0 à 2. Les patients qui présentaient des métastases traitées ou non traitées dans le système nerveux central (SNC), y compris des métastases leptoméningées, et dont l'état était stable sur le plan neurologique étaient admissibles. Les patients ayant des antécédentes de maladie pulmonaire interstitielle, de pneumonite liée aux médicaments ou de pneumopathie radique étaient exclus.

Les patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit le brigatinib à 180 mg une fois par jour avec une période préparatoire de 7 jours à 90 mg une fois par jour (n = 137) ou le crizotinib à 250 mg par voie orale deux fois par jour (n = 138). La répartition aléatoire était stratifiée selon les métastases cérébrales (présence, absence) et l'administration d'une chimiothérapie antérieure contre un cancer localement avancé ou métastatique (oui, non). On a offert aux patients du groupe crizotinib chez qui une progression de la maladie avait été observée de changer de groupe afin d'être traités par le brigatinib.

Le paramètre d'efficacité principal était la survie sans progression (SSP) évaluée à l'insu par un comité d'examen indépendant (CEI) au moyen des critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST v1.1). Les autres paramètres d'efficacité évalués à l'insu par le CEI comprenaient le taux de réponse global (TRG) confirmé, la durée de la réponse (DDR), le temps écoulé avant l'obtention d'une réponse, le TRG intracrânien, la SSP intracrânienne et la DDR intracrânienne. Les paramètres d'efficacité évalués par l'investigateur comprenaient la SSP et la survie globale.

Caractéristiques démographiques et pathologiques initiales dans l'étude ALTA 1L (**Tableau 9**) : l'âge médian était de 59 ans (intervalle : de 27 à 89 ans; 32 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus); 59 % des sujets étaient de race blanche et 39 % étaient asiatiques; 55 % étaient des femmes; 39 % avaient un indice de performance ECOG de 0 et 56 %, un indice de performance ECOG de 1 et 58 % n'avaient jamais fumé. Les caractéristiques des participants à l'étude sur le plan de la maladie étaient les suivantes : 93 % avaient un cancer de stade IV; 27 % avaient déjà reçu une chimiothérapie contre un cancer localement avancé ou métastatique; 14 % avaient déjà reçu une radiothérapie au cerveau; 31 % présentaient des métastases osseuses et 20 %, des métastases hépatiques. Des métastases dans le SNC étaient présentes chez 35 % (n = 96) des patients. Parmi ces patients, 41 avaient des lésions mesurables dans le SNC telles que déterminées à l'insu par un CEI.

Tableau 9 Résumé des caractéristiques démographiques et pathologiques chez des patients atteints d'un cancer ALK-positif traités par ALUNBRIG et le crizotinib dans l'étude ALTA 1L

Caractéristique	ALUNBRIG (n = 137)	Crizotinib (n = 138)	Total (N = 275)
Sexe, n (%)			
Hommes	68 (50)	57 (41)	125 (45)
Femmes	69 (50)	81 (59)	150 (55)
Âge (ans)			
Médiane (intervalle)	58 (27 à 86)	60 (29 à 89)	59 (27 à 89)
≥ 65	44 (32)	43 (31)	87 (32)
< 65	93 (68)	95 (69)	188 (68)
Race, n (%)			
Blanche	76 (55)	86 (62)	162 (59)
Asiatique	59 (43)	49 (36)	108 (39)
Autre	2 (2)	3 (2)	5 (2)
Indice de performance ECOG, n (%)			
0	58 (42)	60 (44)	118 (43)
1	73 (53)	72 (52)	145 (53)
2	6 (4)	6 (4)	12 (4)
Antécédents d'usage du tabac, n (%)			
Non	84 (61)	75 (54)	159 (58)
Oui	53 (39)	63 (46)	116 (42)
Stade de la maladie, n (%)			
Localement avancé (IIIB)	8 (6)	12 (9)	20 (7)
Métastatique (IV)	129 (94)	126 (91)	255 (93)
Histologie, n (%)			
Adénocarcinome	126 (92)	137 (99)	263 (96)
Carcinome épidermoïde	4 (3)	0	4 (2)
Carcinome à grandes cellules	2 (2)	0	2 (1)
Carcinome adénoquameux	3 (2)	1 (1)	4 (2)
Autre	2 (2)	0	2 (1)
Métastases au SNC au départ*, n (%)			
Présentes	40 (29)	41 (30)	81 (30)
Foyers de métastases sélectionnées au départ*, n (%)			
Os	36 (26)	50 (36)	86 (31)
Foie	31 (23)	24 (17)	55 (20)
Patients ayant déjà reçu une radiothérapie au cerveau, n (%)			
Oui	18 (13)	19 (14)	37 (13)

Caractéristique	ALUNBRIG (n = 137)	Crizotinib (n = 138)	Total (N = 275)
Chimiothérapie antérieure contre un cancer localement avancé ou métastatique, n (%)			
Oui	36 (26)	37 (27)	73 (27)
Non	101 (74)	101 (73)	202 (74)

* Évalués par l'investigateur

Patients atteints d'un CPNPC ALK-positif localement avancé ou métastatique et ayant déjà été traités par le crizotinib (étude ALTA)

L'innocuité et l'efficacité du brigatinib ont été évaluées dans le cadre d'un essai multicentrique et ouvert en cours (ALTA, phase II) mené chez 222 patients adultes atteints d'un CPNPC ALK-positif métastatique, dont la maladie avait progressé lors d'un traitement par le crizotinib. Les critères d'admissibilité ont permis l'inscription des patients qui : présentaient un réarrangement établi de l'ALK (selon une épreuve de dépistage validée de l'ALK); avaient un indice de performance ECOG de 0 à 2; avaient déjà subi une chimiothérapie; et présentaient des métastases dans le système nerveux central (SNC), pourvu que leur état ait été stable sur le plan neurologique et qu'ils n'aient pas eu besoin d'une dose croissante de corticostéroïdes. Les patients ayant des antécédents de maladie pulmonaire interstitielle ou de pneumonite liée aux médicaments étaient exclus.

Les patients ont été répartis de façon aléatoire selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit le brigatinib à 90 mg une fois par jour (schéma de 90 mg, n = 112), soit le brigatinib à 180 mg une fois par jour avec une période préparatoire de 7 jours à 90 mg une fois par jour (schéma de 180 mg, n = 110). Des évaluations de la maladie ont été réalisées toutes les 8 semaines durant les cycles 3 à 15 et toutes les 12 semaines par la suite. La durée médiane du suivi était de 17,9 mois. La répartition aléatoire était stratifiée selon les métastases cérébrales (présence, absence) et la meilleure réponse antérieure au traitement par le crizotinib (réponse complète ou partielle, toute autre réponse ou réponse inconnue).

Le principal paramètre d'évaluation était le taux de réponse objective (TRO) confirmé, tel qu'évalué par l'investigateur au moyen des critères d'évaluation de la réponse dans les tumeurs solides (RECIST v1.1). Les autres paramètres d'évaluation comprenaient les suivants : le TRO confirmé, tel qu'évalué par un comité d'examen indépendant (CEI); le temps écoulé avant l'obtention d'une réponse; la survie sans progression (SSP); la durée de la réponse (DDR); le taux de contrôle de la maladie (TCM); la survie globale; la qualité de vie; et le TRO intracrânien, la DDR intracrânienne et la SSP intracrânienne tels qu'évalués par un CEI.

Les caractéristiques démographiques et pathologiques initiales dans l'étude ALTA sont présentées au **Tableau 10**. Dans cette étude, 95 % des sujets étaient d'anciens fumeurs ou n'avaient jamais fumé et 98 % avaient une maladie de stade IV. Les sites les plus fréquents de métastases extrathoraciques comprenaient le cerveau (69 % des patients, dont 62 % avaient déjà reçu une radiothérapie au cerveau), les os (40 %) et le foie (26 %).

Tableau 10 Résumé des caractéristiques démographiques et pathologiques chez des patients atteints d'un cancer ALK-positif traités par ALUNBRIG dans l'étude ALTA

Caractéristique	90 mg die (n = 112)	90 mg→ 180 mg die (n = 110)	Total (N = 222)
Sexe, n (%)			
Hommes	50 (44,6)	46 (41,8)	96 (43,2)
Femmes	62 (55,4)	64 (58,2)	126 (56,8)
Âge (ans)			
Médiane (intervalle)	51 (18 à 82)	57 (20 à 81)	54 (18 à 82)
Race, n (%)			
Blanche	72 (64,3)	76 (69,1)	148 (66,7)
Asiatique	39 (34,8)	30 (27,3)	69 (31,1)
Autre	1 (0,9)	4 (3,6)	5 (2,3)
Indice de performance ECOG, n (%)			
0	34 (30,4)	45 (40,9)	79 (35,6)
1	71 (63,4)	56 (50,9)	127 (57,2)
2	7 (6,3)	9 (8,2)	16 (7,2)
Antécédents d'usage du tabac, n (%)			
Non	71 (63,4)	63 (57,3)	134 (60,4)
Oui	40 (35,8)	47 (42,7)	87 (39,2)
Inconnu	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Histologie, n (%)			
Adénocarcinome	107 (95,5)	108 (98,2)	215 (96,8)
Carcinome épidermoïde	2 (1,8)	1 (0,9)	3 (1,4)
Carcinome à grandes cellules	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (0,9)
Carcinome adénoquameux	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Carcinome muco-épidermoïde	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Métastases cérébrales au départ, n (%)			
Présentes	80 (71,4)	74 (67,3)	154 (69,4)
Chimiothérapie antérieure, n (%)			
Oui	83 (74,1)	81 (73,6)	164 (73,9)
Meilleure réponse à un traitement antérieur par le crizotinib, n (%)			
RP ou RC	71 (63,4)	73 (66,4)	144 (64,9)
Autre réponse ou inconnue	41 (36,6)	37 (33,6)	78 (35,1)

14.2 Résultats de l'étude

Patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé jamais traités par un ITK (étude ALTA 1L)

L'analyse des résultats concernant l'efficacité tirés de l'étude ALTA 1L (Phase III) est résumée au **Tableau 11** et à la **Figure 1**.

Tableau 11 Résultats d'efficacité évalués à l'insu par un CEI, étude ALTA 1L (population en IT au moment de l'analyse provisoire)^a

Paramètre d'efficacité	ALUNBRIG N = 137	Crizotinib N = 138
SSP (évaluation à l'insu par le CEI)		
Nombre de patients ayant présenté un événement, n (%)	63 (46)	87 (63)
Médiane, en mois (IC à 95 %)	24 (18,5 à NE)	11 (9,2 à 12,9)
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,49 (0,35 à 0,68)	
Valeur <i>p</i> (test logarithmique par rangs) ^b	< 0,0001	
Taux de réponse objective confirmé (évaluation à l'insu par le CEI)		
Patients ayant répondu au traitement, n (%)	101 (73,7)	85 (61,6)
[IC à 95 %]	[65,5 à 80,9]	[52,9 à 69,7]
Valeur <i>p</i> ^{b,c}	0,0342	
Réponse complète, % (95 % CI)	14,6 (9,2 à 21,6)	8,7 (4,6 à 14,7)
Réponse partielle, % (95 % CI)	59,1 (50,4 à 67,4)	52,9 (44,2 à 61,5)
Durée de la réponse confirmée (évaluation à l'insu par le CEI)		
Patients ayant répondu au traitement, n (%)	101 (73,7)	85 (61,6)
Médiane, en mois (IC à 95 %)	NE (19,4 à NE)	13,8 (9,3 à 20,8)
Durée de la réponse 24 mois, %	51,3	29,6

CEI = comité d'examen indépendant; NE = non estimable; IC = intervalle de confiance

^a Le suivi médian pour le groupe recevant ALUNBRIG était de 24,9 mois.

^b Stratification en fonction de la présence de métastases du système nerveux central intracrânien au départ et d'une chimiothérapie antérieure contre un cancer localement avancé ou métastatique pour le test logarithmique par rangs et le test de Cochran-Mantel-Haenszel, respectivement.

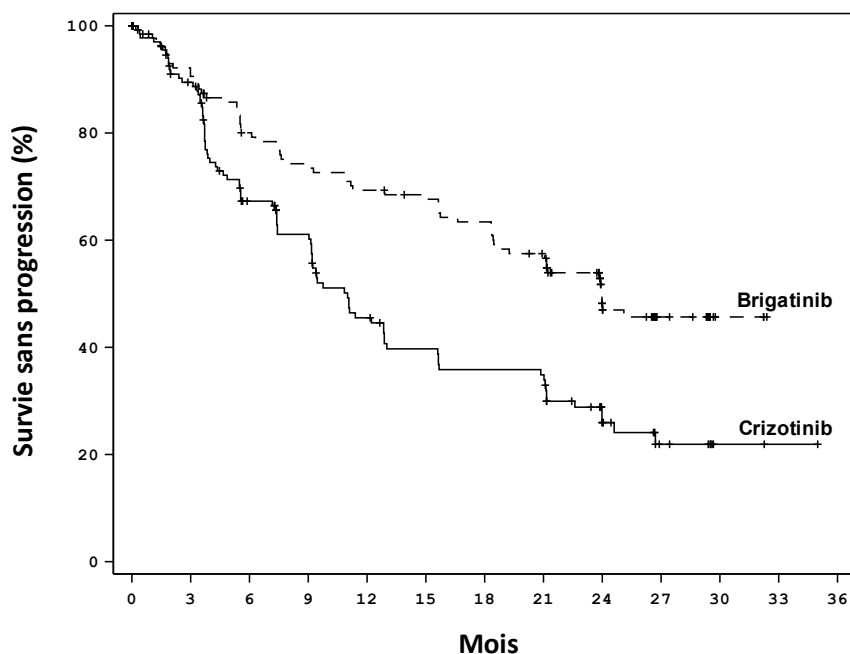
^c D'après un test de Cochran-Mantel-Haenszel.

En première analyse, l'étude ALTA 1L a satisfait à son critère d'évaluation principal, puisqu'une amélioration statistiquement significative de la SSP déterminée à l'insu par le CEI a été démontrée. Le suivi médian était de 24,9 mois (intervalle : de 0 à 34,1) dans le groupe brigatinib et de 15,2 mois (intervalle : de 0,1 à 36) pour le groupe crizotinib, respectivement.

Au moment de l'analyse finale, après un suivi médian de 40,4 mois chez les patients du groupe recevant le brigatinib, les données relatives à la survie globale étaient immatures (rapport de risque = 0,81 [IC à 95 % (0,53 à 1,22)]). Le pourcentage de patients qui sont passés du groupe crizotinib au groupe brigatinib était de 47 %. Chez les patients dont la réponse au traitement a été confirmée, la durée médiane de la réponse était de 33,2 mois [IC : 22,1 à NE] dans le groupe

recevant le brigatinib et de 13,8 mois (IC à 95 % : 10,4 à 22,1) dans le groupe recevant le crizotinib.

Figure 1. Graphique de Kaplan-Meier de la survie sans progression selon l'évaluation à l'insu par un CEI dans l'étude ALTA 1L



Nombre de patients à risque

Brigatinib	137	114	97	89	84	81	75	66	39	18	3
Crizotinib	138	116	80	68	49	41	37	36	17	8	2

La durée de la réponse intracrânienne a été mesurée à partir de la date de la première réponse intracrânienne jusqu'à la progression de la maladie intracrânienne (nouvelles lésions intracrâniennes, augmentation du diamètre des lésions cibles intracrâniennes ≥ 20 % par rapport au nadir, ou progression non équivoque des lésions intracrâniennes non cibles) ou jusqu'au décès.

L'évaluation par un CEI de l'efficacité intracrânienne chez des patients ayant au départ des métastases mesurables touchant le SNC (≥ 10 mm dans le plus grand axe de la lésion) est résumée au **Tableau 12**.

Tableau 12 Efficacité intracrânienne chez des patients de l'étude ALTA 1L ayant des métastases dans le SNC mesurables au départ, évaluée à l'insu par un CEI

	ALUNBRIG N = 18	Crizotinib N = 23
Taux de réponse objective intracrânienne		
Patients ayant répondu au traitement, n (%) [IC à 95 %]	14 (77,8) [52,4 à 93,6]	6 (26,1) [10,2 à 48,4]

Valeur $p^{a,b}$	0,0014	
Réponse complète (%)	27,8	0
Réponse partielle (%)	50	26,1
Durée de la réponse intracrânienne ^c		
Patients ayant répondu au traitement, n (%)	14 (77,8)	6 (26,1)
Médiane, en mois (IC à 95 %)	NE (5,7 à NE)	9,2 (3,9 à 9,2)
Durée de la réponse intracrânienne à 24 mois, %	64,3	NE

IC = intervalle de confiance; NE = non estimable

^a Stratification en fonction d'une chimiothérapie antérieure contre un cancer localement avancé ou métastatique pour le test logarithmique par rangs et le test de Cochran-Mantel-Haenszel, respectivement.

^b D'après un test de Cochran-Mantel-Haenszel.

^c Mesurée à partir de la date de la première réponse intracrânienne confirmée jusqu'à la date de la progression de la maladie intracrânienne (nouvelles lésions intracrâniennes, augmentation du diamètre des lésions cibles intracrâniennes ≥ 20 % par rapport au nadir, ou progression non équivoque des lésions intracrâniennes non cibles) ou du décès ou de la censure.

La SSP chez les patients présentant des métastases dans le SNC au départ (SSP médiane pour le brigatinib = 24 mois, IC à 95 % : 18,37 à NE, SSP médiane pour le crizotinib = 5,6 mois, IC à 95 % : 3,84 à 9,4, RR = 0,25, IC à 95 % : 0,14 à 0,46).

Patients atteints d'un CPNPC ALK-positif avancé ou métastatique déjà traités par le crizotinib (étude ALTA)

L'analyse des résultats de l'étude ALTA (phase II) évaluée par l'investigateur et par le comité d'examen indépendant (CEI) est présentée au **Tableau 13**.

Tableau 13 Résultats d'efficacité dans l'étude ALTA (population en IT)

Paramètre d'efficacité	Évaluation de l'investigateur		Évaluation d'un CEI	
	Schéma de 90 mg* N = 112	Schéma de 180 mg [†] N = 110	Schéma de 90 mg* N = 112	Schéma de 180 mg [†] N = 110
Taux de réponse objective				
(%)	45,5 %	55,5 %	50,9 %	54,5 %
IC à 95 % [‡]	(36,1 à 55,2)	(45,7 à 64,9)	(41,3 à 60,5)	(44,8 à 64,1)
Réponse complète (%)	1,8 %	4,5 %	5,4 %	5,5 %
Réponse partielle (%)	43,8 %	50,9 %	45,5 %	49,1 %
Durée de la réponse				
Médiane (mois)	12,0	13,8	13,8	14,8
IC à 95 %	(9,2 à 17,7)	(10,2 à 17,5)	(7,4 à NE)	(12,6 à NE)

IC = intervalle de confiance; NE = non estimable

* Schéma de 90 mg une fois par jour

[†] 180 mg une fois par jour avec période préparatoire de 7 jours à 90 mg une fois par jour

[‡] L'intervalle de confiance est de 97,5 % pour le TRO évalué par l'investigateur, et de 95 % pour le TRO évalué par un CEI

La SSP évaluée par l'investigateur pour le schéma de 90 mg et le schéma de 180 mg était de 9,2 mois (IC à 95 % : 7,4 à 11,1) et de 15,6 mois (IC à 95 % : 11,1 à 19,4), respectivement. La SSP évaluée par un CEI pour le schéma de 90 mg et le schéma de 180 mg était de 9,2 mois (IC à 95 % : 7,4 à 12,8) et de 16,7 mois (IC à 95 % : 11,6 à non estimable), respectivement.

Un CEI a effectué des évaluations pour connaître le TRO intracrânien et la durée de la réponse intracrânienne chez des patients de l'étude ALTA qui présentaient des métastases cérébrales mesurables (≥ 10 mm dans le plus long diamètre) au départ. Ces évaluations sont résumées au **Tableau 14**.

Tableau 14 Efficacité intracrânienne chez des patients ayant des métastases cérébrales mesurables au départ dans l'étude ALTA – Paramètre d'efficacité évalué par un CEI

Paramètre d'efficacité évalué par un CEI	Patients ayant des métastases cérébrales mesurables au départ	
	Schéma de 90 mg* (N = 26)	Schéma de 180 mg† (N = 18)
Taux de réponse objective intracrânien		
(%)	50,0 %	66,7 %
IC à 95 %	(29,9 à 70,1)	(41,0 à 86,7)
Taux de réponse complète	7,7 %	0,0 %
Taux de réponse partielle	42,3 %	66,7 %
Durée de la réponse intracrânienne‡		
Médiane (mois)	NE	16,6
Intervalle	2,0 à 19,4+	1,9 à 16,6

IC = intervalle de confiance; NE = non estimable

* Schéma de 90 mg une fois par jour

† 180 mg une fois par jour avec période préparatoire de 7 jours à 90 mg une fois par jour

‡ Les événements comprenaient la progression de la maladie intracrânienne (nouvelles lésions, augmentation du diamètre des lésions cibles intracrâniennes ≥ 20 % par rapport au nadir, ou progression non équivoque des lésions intracrâniennes non cibles) ou le décès.

Personnes âgées

Sur le nombre total de patients ayant participé à une étude de phase II (N = 222), qui étaient atteints d'un CPNPC ALK-positif métastatique et dont la maladie avait progressé lors d'un traitement par le crizotinib (étude ALTA), 19 % étaient âgés de 65 à 74 ans et 4,1 % de 75 ans ou plus. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes. On ne dispose d'aucune donnée sur l'efficacité chez les patients âgés de plus de 85 ans (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :**Toxicologie chez l'animal**

Une évaluation de l'innocuité non clinique chez le rat et le singe a permis d'identifier un risque de toxicité dans plusieurs organes, notamment l'appareil digestif, la moelle osseuse, les yeux, les testicules, le foie, les reins, les os et le cœur. Ces effets étaient généralement réversibles pendant la période de récupération sans administration de médicament; or, les effets sur les yeux et les testicules étaient des exceptions notables en raison de l'absence de rétablissement.

Cancérogénicité : Aucune étude évaluant la cancérogénicité d'ALUNBRIG n'a été menée.

Génotoxicité : Le brigatinib n'était pas mutagène *in vitro* dans l'essai de mutation inverse bactérienne (Ames), ni dans l'essai d'aberrations chromosomiques sur cellules de mammifères. Toutefois, il a fait légèrement augmenter le nombre de micronoyaux dans un test du micronoyau sur la moelle osseuse de rats. Le mécanisme d'induction des micronoyaux était une ségrégation chromosomique anormale (aneugénicité) et non pas un effet clastogène sur les chromosomes. Cet effet a été observé à une exposition environ 5 fois plus élevée que l'exposition humaine à la dose quotidienne de 180 mg une fois par jour. Il ne devrait donc pas y avoir de risque génotoxique chez l'humain.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ALUNBRIG**^{MD}

Comprimés de brigatinib

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ALUNBRIG** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ALUNBRIG**.

Mises en garde et précautions importantes

ALUNBRIG peut provoquer des effets secondaires graves, notamment :

- **Problèmes pulmonaires graves** (comme la **maladie pulmonaire interstitielle** ou la **pneumonite**) qui peuvent causer des problèmes respiratoires, un essoufflement, une toux ou de la fièvre qui peuvent se solder par un décès.
- **Hypertension**, c'est-à-dire une tension artérielle élevée.
- **Élévation du taux d'enzymes pancréatiques**, soit une augmentation du taux d'amylase ou de lipase dans le sang. Cette augmentation peut entraîner une perte de poids, des nausées ou des douleurs abdominales qui s'aggravent lorsqu'on mange.
- **Hyperglycémie**, c'est-à-dire une augmentation du taux de sucre dans le sang.
- **Élévation du taux de créatine phosphokinase (CPK)**, ce qui signifie un taux supérieur à la normale de CPK dans le sang. Cette augmentation du taux de CPK peut causer une douleur, une sensibilité ou une faiblesse musculaires.

Seuls les médecins ayant de l'expérience dans l'emploi de médicaments anticancéreux peuvent prescrire ALUNBRIG.

Pour quoi utilise-t-on ALUNBRIG?

ALUNBRIG est utilisé pour le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC) causé par un changement touchant le gène exprimant la kinase du lymphome anaplasique (ALK) soit un cancer ALK positif. Ces patients sont atteints d'un CPNPC ALK positif qui ne touche plus seulement le poumon (on dit localement avancé) ou qui s'est répandu à d'autres parties du corps (métastatique). On réalise un test pour établir si le gène ALK a changé.

Dans le cas de ces patients, la maladie :

- ne peut pas être traitée par une intervention chirurgicale ou un autre type de traitement (comme la chimiothérapie ou la radiothérapie) et

- n'aura pas fait l'objet d'un traitement auparavant.

ALUNBRIG est aussi utilisé pour traiter les patients dont le cancer s'était empiré après un traitement par le crizotinib ou qui avaient présenté une intolérance au crizotinib.

Comment ALUNBRIG agit-il?

ALUNBRIG peut ralentir ou arrêter la progression du cancer du poumon si le cancer est causé par un changement dans un gène appelé « ALK » (kinase du lymphome anaplasique). ALUNBRIG peut ainsi ralentir la croissance et la propagation du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC).

Quels sont les ingrédients d'ALUNBRIG?

Ingrédients médicinaux : brigatinib

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique (type A), lactose monohydraté, silice colloïdale hydrophobe, stéarate de magnésium. L'enrobage du comprimé est composé des ingrédients suivants : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, polyéthylène glycol et talc.

ALUNBRIG est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : à 30 mg, à 90 mg et à 180 mg

Ne pas utiliser ALUNBRIG si :

- vous êtes allergique au brigatinib ou à un autre ingrédient d'ALUNBRIG

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ALUNBRIG, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des problèmes pulmonaires ou respiratoires;
- si vous avez des problèmes cardiaques, y compris une fréquence cardiaque lente;
- si vous avez des problèmes de tension artérielle élevée;
- si vous prenez des médicaments pour abaisser votre tension artérielle ou maîtriser votre fréquence cardiaque;
- si vous avez des problèmes de vision;
- si vous avez des problèmes musculaires, notamment des douleurs, une sensibilité ou une faiblesse musculaires;
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes avec votre pancréas;
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes avec vos reins;
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes avec votre foie;
- si vous êtes atteint de diabète ou avez un taux élevé de sucre dans le sang;
- si vous êtes enceinte;
- si vous croyez être enceinte;
- si vous et votre partenaire prévoyez une grossesse;
- si vous allaitez ou prévoyez d'allaiter;

- si vous êtes âgé de moins de 18 ans. On ne connaît pas les effets d'ALUNBRIG chez les personnes de moins de 18 ans;
- si vous avez une intolérance au lactose, car ALUNBRIG contient du lactose.

Informez immédiatement votre professionnel de la santé si, pendant votre traitement par ALUNBRIG, vous constatez l'apparition ou l'aggravation de l'un des symptômes suivants :

- Toux avec ou sans mucus, fièvre, douleur thoracique, difficulté respiratoire ou essoufflement, surtout au cours de la première semaine de traitement, car ces symptômes peuvent être des signes de problèmes pulmonaires graves.
- Ralentissement de la fréquence cardiaque, si vous avez un mal de tête intense, si vous vous sentez étourdi ou avez une sensation de tête légère, ou si vous avez des évanouissements pendant le traitement. Ces symptômes peuvent être des signes de problèmes cardiaques ou de tension artérielle.
- Perte de poids ou nausées, ou douleurs abdominales qui s'aggravent lorsque vous mangez et qui peuvent se propager au dos. Ces symptômes peuvent être des signes de problèmes du pancréas.
- Soif excessive ou besoin d'uriner souvent, car ce sont peut-être des signes d'un taux élevé de sucre dans le sang.
- Douleurs musculaires inexplicables ou douleurs musculaires qui ne disparaissent pas, et une sensibilité ou une faiblesse musculaires. Ce pourrait être des signes de problèmes musculaires.
- Douleur au côté droit du ventre, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, ou urine foncée. Ce pourrait être des signes de problèmes liés au foie.
- Vision trouble ou double, difficulté à supporter une lumière intense, flashes lumineux ou perte de vision. Ce pourrait être des signes de problèmes aux yeux.

Autres mises en garde :

- ALUNBRIG ne doit être employé que dans les cas où le cancer du poumon est causé par un changement dans un gène appelé « ALK » (kinase du lymphome anaplasique). Avant de commencer à prendre ALUNBRIG, vous devez passer des tests pour vérifier que le cancer dont vous êtes atteint présente bien ce changement.
- Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines si vous vous sentez fatigué ou étourdi, ou si vous avez des problèmes de vision pendant le traitement par ALUNBRIG.
- ALUNBRIG peut rendre votre peau très sensible à la lumière du soleil. Vous devez éviter de vous exposer de façon prolongée au soleil et d'utiliser des lits de bronzage pendant votre traitement par ALUNBRIG et 5 jours après la dernière dose. Lorsque vous allez au soleil, portez des vêtements pour protéger votre peau, un chapeau, un écran solaire à large spectre contre les rayons UVA/UVB et un baume à lèvres dont le FPS est d'au moins 30. Ces mesures vous protégeront des coups de soleil.

Fertilité des hommes

ALUNBRIG peut diminuer la fertilité chez les hommes. Parlez avec votre professionnel de la santé si vous envisagez de concevoir un enfant un jour.

Grossesse et allaitement

- **Femmes enceintes**

ALUNBRIG peut nuire à l'enfant à naître. Vous devez aviser votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte ou croyez l'être. Demandez conseil à votre professionnel de la santé si vous envisagez de devenir enceinte.

- **Femmes qui allaitent**

Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par ALUNBRIG ni durant au moins 1 semaine après l'arrêt du traitement.

Contraception chez les hommes et les femmes

- **Femmes**

Vous ne devez pas devenir enceinte pendant le traitement par ALUNBRIG. Vous devez utiliser une méthode contraceptive non hormonale et hautement efficace tout au long du traitement par ALUNBRIG et pendant les 4 mois suivant la fin du traitement. Les méthodes contraceptives hormonales, comme les contraceptifs oraux (la pilule contraceptive), pourraient se révéler inefficaces durant le traitement par ALUNBRIG. Demandez conseil à votre professionnel de la santé au sujet des méthodes contraceptives efficaces.

- **Hommes**

Ne concevez pas d'enfant pendant votre traitement par ALUNBRIG et durant les 3 mois suivant la fin du traitement. Vous devez utiliser des condoms si vous avez des relations sexuelles pendant la durée de votre traitement par ALUNBRIG et au cours des 3 mois suivant la fin du traitement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits suivants pourraient interagir avec ALUNBRIG :

- **kétoconazole, itraconazole, voriconazole, fluconazole** : médicaments pour traiter les infections fongiques;
- **éfavirenz, éfavirine, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, cobicistat** : médicaments pour traiter l'infection par le VIH;
- **bocéprévir, télaprévir** : médicaments pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C;
- **clarithromycine, nafcilline, télithromycine, troléandomycine, ciprofloxacine, érythromycine** : médicaments pour traiter les infections bactériennes;
- **bosentan, diltiazem, vérapamil** : médicaments pour traiter le rythme cardiaque irrégulier et la tension artérielle élevée;
- **médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque** : antiarythmiques, antagonistes des récepteurs bêta-adrénergiques, inhibiteurs des canaux calciques autres que la dihydropyridine, glucosides digitaliques, inhibiteurs de la cholinestérase, modulateurs des

récepteurs de la sphingosine-1 phosphate, agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques et inhibiteurs du courant I_f ;

- **néfazodone** : médicament pour traiter la dépression;
- **millepertuis** : produit à base de plantes médicinales, utilisé pour traiter la dépression. Ce produit est aussi connu sous le nom de « *Hypericum perforatum* »;
- **alcaloïdes de l'ergot** : médicaments pour traiter les maux de tête pulsatiles (avec sensation de battements), comme les migraines et les algies vasculaires de la face;
- **fentanyl** : médicament pour soulager la douleur;
- **modafinil** : médicament pour traiter la somnolence excessive;
- **carbamazépine** : médicament pour traiter l'épilepsie, les épisodes euphoriques/dépressifs et certaines affections douloureuses;
- **phénobarbital, phénytoïne** : médicaments pour traiter l'épilepsie;
- **pimozide** : médicament pour traiter la schizophrénie;
- **quétiapine** : médicament pour traiter la schizophrénie, le trouble bipolaire et la dépression;
- **rifabutine, rifampicine** : médicaments pour traiter la tuberculose ou certaines autres infections;
- **digoxine** : médicament pour traiter la faiblesse cardiaque;
- **dabigatran** : médicament pour inhiber la coagulation du sang;
- **colchicine** : médicament pour traiter les poussées de goutte;
- **cisapride** : médicament pour traiter les brûlures d'estomac;
- **pravastatine, rosuvastatine, simvastatine** : médicaments pour abaisser le taux de cholestérol;
- **méthotrexate** : médicament pour traiter l'inflammation grave des articulations, le cancer et le psoriasis (affection de la peau);
- **sulfasalazine** : médicament pour traiter l'inflammation grave des intestins et l'inflammation rhumatismale des articulations;
- **cyclosporine** : médicament pour traiter l'inflammation grave des intestins et des articulations, et le psoriasis (affection de la peau);
- **sirolimus, tacrolimus** : médicaments utilisés après une greffe d'organe;
- **metformine** : médicament pour traiter le diabète;
- **œstrogène, progestogène** : méthode contraceptive hormonale, comme la pilule contraceptive, le timbre transdermique, un dispositif intra-utérin avec hormone ou l'anneau vaginal;
- **pamplemousse et jus de pamplemousse**.

Comment prendre ALUNBRIG :

- Prenez toujours ALUNBRIG exactement comme vous l'a prescrit votre médecin ou pharmacien. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- ALUNBRIG se prend par la bouche. Vous devez avaler chaque comprimé entier avec de l'eau. Vous ne devez pas écraser les comprimés ni les croquer.
- ALUNBRIG peut être pris avec ou sans nourriture.

Dose habituelle :

- Pendant les 7 premiers jours de traitement, prenez un comprimé ALUNBRIG à 90 mg 1 fois par jour. Par la suite, prenez un comprimé à 180 mg 1 fois par jour.

- Si vous prenez certains médicaments ou si vous ne vous sentez pas bien, le médecin pourrait
 - vous prescrire une dose différente;
 - réduire la dose du médicament;
 - arrêter le traitement pendant une courte période ou
 - arrêter définitivement votre traitement.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ALUNBRIG, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre ALUNBRIG :

- Prenez votre dose suivante à l'heure habituelle
- Ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser votre dose oubliée

Vomissements :

Si vous vomissez après avoir pris ALUNBRIG, ne prenez pas une dose supplémentaire d'ALUNBRIG; prenez simplement votre dose suivante à l'heure habituelle.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ALUNBRIG?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ALUNBRIG. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Douleurs abdominales (ou gêne abdominale), nausées, vomissements, diarrhée, constipation, reflux acide;
- Symptômes d'allure grippale;
- Bouche sèche;
- Inflammation de la bouche, des lèvres et d'autres muqueuses;
- Indigestion;
- Diminution de l'appétit;
- Perturbation du goût;
- Éruption cutanée;
- Acné ou boutons;
- Peau sèche;
- Démangeaisons cutanées;
- Sensibilité de la peau au soleil;
- Spasmes musculaires;
- Raideur musculaire ou osseuse;

- Douleur (y compris une douleur articulaire, musculaire, thoracique ou abdominale) et douleur au dos, aux bras et aux jambes;
- Fatigue;
- Faiblesse;
- Enflure causée par un excès de liquide;
- Toux;
- Essoufflement;
- Maux de tête;
- Étourdissements;
- Difficulté à dormir;
- Dépression;
- Altération de la qualité de la voix;
- Fièvre;
- Engourdissement et picotements aux mains et aux pieds;
- Gain de poids.

Votre professionnel de la santé réalisera des tests avant le début de votre traitement par ALUNBRIG et régulièrement par la suite. Il mesurera votre tension artérielle et votre rythme cardiaque. Vous devrez aussi subir des analyses sanguines. ALUNBRIG peut causer des anomalies dans les résultats d'analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera à quel moment il convient d'effectuer les analyses sanguines et il interprétera les résultats. Ces résultats lui permettront de connaître les effets d'ALUNBRIG sur vos muscles, votre foie et votre pancréas.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Hypertension (tension artérielle élevée) : maux de tête, étourdissements, vision trouble, douleur thoracique ou essoufflement		✓	
Augmentation des taux d'amylase ou de lipase dans le sang : perte de poids, nausées ou douleurs abdominales qui s'aggravent lorsqu'on mange et qui peuvent se propager au dos		✓	
Taux sanguin élevé d'aspartate aminotransférase (AST) et d'alanine aminotransférase (ALT) : douleur au côté droit du ventre, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, ou urine foncée		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Augmentation du taux de créatine phosphokinase dans le sang : douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables		✓	
Hyperglycémie (augmentation du taux de sucre dans le sang) : besoin fréquent d'uriner, soif et faim inhabituelles		✓	
Problèmes pulmonaires graves (comme la pneumonie, la pneumonite et la maladie pulmonaire interstitielle) : apparition ou aggravation des symptômes suivants : difficulté respiratoire, douleur thoracique, essoufflement, toux avec ou sans mucus, ou fièvre			✓
Troubles de la vision : perte ou changement de la vision		✓	
Anémie (diminution du nombre de globules rouges) : étourdissements, sensation de fatigue et de faiblesse, perte d'énergie, essoufflement		✓	
Neutropénie (diminution du nombre de globules blancs) : douleurs corporelles, sensation de fatigue, fièvre, symptômes rappelant ceux de la grippe, infections		✓	
Lymphopénie (diminution du nombre de lymphocytes) : infections		✓	
Nausées	✓		
Vomissements	✓		
Diarrhée : selles molles ou liquides et fréquentes	✓		
COURANT			
Pyrexie : fièvre	✓		
Bradycardie (ralentissement du rythme cardiaque) : douleur ou gêne thoraciques, variations du rythme cardiaque, étourdissements, sensation de tête légère ou évanouissement		✓	
Stomatite : ulcères dans la bouche	✓		

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Entreposer ALUNBRIG à une température comprise entre 15 et 30 °C

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur ALUNBRIG :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<http://www.takeda.com/fr-ca/alunbrigmp>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-2772.

Le présent dépliant a été rédigé par

Takeda Canada Inc.

22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800

Toronto (Ontario) M5H 4E3.

ALUNBRIG^{MD} et le logo ALUNBRIG^{MD} sont des marques de commerce déposées d'ARIAD Pharmaceuticals, Inc.

TAKEDA^{MC} et le logo TAKEDA^{MD} sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

Dernière révision : 2022-07-20